

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

235
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques NEHORAI

Né le 4 Décembre 1928, à Levallois-Perret (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 15 mars 1962

Des modalités de l'élimination
des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés
dans la circulation sanguine aux fins de radio-diagnostic
et des accidents hépatiques, rénaux, vasculaires, cardiaques,
anaphylactiques qui leur sont imputables

Président : M. DESGREZ, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : NEHORAI

Prénom : JACQUES

Date de soutenance : 15 mars 1962

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

NEHORAI (JACQUES) — Des modalités de l'élimination des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés dans la circulation sanguine aux fins de radio-diagnostic et des accidents hépatiques, rénaux, vasculaires, cardiaques, anaphylactiques qui leur sont imputables. - Paris, Imp. Foulon et Cie, 1962, in-8°, 108 p. (Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N°).

NEHORAI (JACQUES) — Des modalités de l'élimination des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés dans la circulation sanguine aux fins de radio-diagnostic et des accidents hépatiques, rénaux, vasculaires, cardiaques, anaphylactiques qui leur sont imputables. - Paris, Imp. Foulon et Cie, 1962, in-8°, 108 p. (Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N°).

NEHORAI (JACQUES) — Des modalités de l'élimination des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés dans la circulation sanguine aux fins de radio-diagnostic et des accidents hépatiques, rénaux, vasculaires, cardiaques, anaphylactiques qui leur sont imputables. - Paris, Imp. Foulon et Cie, 1962, in-8°, 108 p. (Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N°).

NEHORAI (JACQUES) — Des modalités de l'élimination des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés dans la circulation sanguine aux fins de radio-diagnostic et des accidents hépatiques, rénaux, vasculaires, cardiaques, anaphylactiques qui leur sont imputables. - Paris, Imp. Foulon et Cie, 1962, in-8°, 108 p. (Thèse Médec. (Etat), Paris, 1962, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548802_0009

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques NEHORAI

Né le 4 Décembre 1928, à Levallois-Perret (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 15 mars 1962

Des modalités de l'élimination
des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés
dans la circulation sanguine aux fins de radio-diagnostic
et des accidents hépatiques, rénaux, vasculaires, cardiaques,
anaphylactiques qui leur sont imputables

Président : M. DESGREZ, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelievre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.), ABOULKER (P.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) —	
<i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : MILLIEZ (P.) — <i>Broussais</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) —	
<i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
----------------	---

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ; MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.* ;
NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.);
PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.), *pr. s. ch.* ;
CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.);
TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOU-
RILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS
(J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.);
JEROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Phy- sique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER
(G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COIJARD (R.), *pr. s. ch.* ;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLAN-
CHER (G.); Mme CORRE-HURST (L.);
SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.), *pr. s. ch.* ;
DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. FOURNIER (E.); GUENIOT (M.);
HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISET (B.).

Neurologie : M. LAPRESLE (J.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LEVY (J.); MORIN
(P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-
ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL
(M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.);
DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL
(J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.);
GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES
(Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE
(J.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.);
NATALI (J.); PELLERIN (D.);
PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THO-
MERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX
(P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.* ;
MAURICE (J.); MIKOL (Cl.);
RICHTER (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER
(J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE
(A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.);
COURY (C.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL
(J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.);
HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE
(Cl.); LESOBRE (R.); LÉVÈQUE (B.);
MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK
(J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.);
WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.);
MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.);
POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.);
VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.),
pr. s. ch.; DURAND (J.); GIRARD *m. conf.*; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phthisiologie :

MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :

MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.);
FLAVIGNY (H.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

pr. s. ch.

Stomatologie :

MM. CERNEA (P.); Mme CHAPUIT
(A.), *m. c. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :

MM. CHASSAGNE (P.); MARCHE (J.).

Urologie :

MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :

MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :

MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :

MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :

M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUIROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté

M. LENA (J.)

Secrétaire principal

Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque,

Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs

Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.),
QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire

Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de ma gratitude et de ma
filiale affection.*

A MA FEMME

*Collaboratrice attentive et patiente.
En témoignage de mon profond attache-
ment.*

A HENRI-HUGUES LEJEUNE

En signe d'affectueuse amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. DESGREZ

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Radiologie médicale

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance
de notre respectueuse et reconnaissante
admiration.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN ECOIFFIER

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris
Chef du Service d'Electro-radiologie de l'Hôpital Marie Lannelongue

*Qui nous a suggéré d'entreprendre ce
travail et nous a aidé à le mener à bien.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre pro-
fonde reconnaissance.*

A NOS MAITRES EN RADIOLOGIE

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE TRUCHOT

Commandeur de la Légion d'Honneur

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JACQUES LEFÈVRE

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris

Chef du Service d'Electro-radiologie de l'Hôpital des Enfants Malades (Paris)

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES SAUVEGRAIN

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris

Chef du Service d'Electro-radiologie de l'Hôpital Bretonneau (Paris)

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES BERNARD

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris

Chef du Service d'Electro-radiologie de l'Hôpital Broussais (Paris)

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT VERSPYCK

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR CLÉMENT FAURE

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR J.-R. MICHEL

Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CHABROL
Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris

MADAME LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE
Officier de la Légion d'Honneur
Médecin des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND BERNARD
Professeur au Collège de médecine des Hôpitaux
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE AUBRY
Chevalier de la Légion d'Honneur
Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT SÉNÉCHAL
Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHON
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

AU DOCTEUR JEAN ALBERT-WEIL

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur à l'Ecole d'Anthropologie

Médecin-Chef de l'Hôpital Central du Ministère de la Justice

Qui a guidé nos pas avec une amicale bienveillance dans les méandres de la clinique et de la thérapeutique.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre très respectueuse gratitude et de notre affection.

AU DOCTEUR FRANCIS COLLOT

En souvenir du temps où il mêlait et démêlait les écheveaux administratifs.

NOUS TENONS A REMERCIER CHALEUREUSEMENT LES
LABORATOIRES ANDRÉ GUERBET QUI ONT SI
AIMABLEMENT MIS A NOTRE DISPOSITION LEUR ABON-
DANTE BIBLIOTHÈQUE



INTRODUCTION

La clinique fait de plus en plus appel à la radiologie et les examens à l'aide de produits plus opaques aux rayons X que les tissus de l'organisme sont demandés avec une fréquence accrue.

Parmi ces produits, les substances organo-iodées hydrosolubles destinées à l'injection dans la circulation sanguine tiennent une place importante et vont se multipliant : nous donnons une liste alphabétique de ces produits au début de ce travail.

L'injection dans la circulation sanguine de ces substances iodées n'est pas un geste entièrement innocent : la littérature médicale internationale en témoigne.

Il nous a paru utile donc, de tenter une synthèse des notions dispersées dans la presse, et de confronter les statistiques des divers auteurs.

Ainsi, après avoir examiné les conditions et les modalités de l'élimination rénale ou biliaire des produits organo-iodés, nous nous efforçons de montrer leur action localement, au niveau du parenchyme hépatique, du tissu rénal, de l'endothélium vasculaire.

Nous étudions ensuite les grands accidents cardio-pulmonaires et anaphylactiques et nous essayons d'en comprendre le mécanisme, cette compréhension étant une étape vers une meilleure prévention et un meilleur traitement de ces rares mais redoutables manifestations.

TABLE DES PRODUITS DE CONTRASTE UTILISES EN FRANCE ET A L'ETRANGER

I — CLASSIFICATION CHIMIQUE

II — CLASSIFICATION ALPHABÉTIQUE DES NOMS USUELS AVEC RENVOI A LA FORMULE CHIMIQUE *

I. — CLASSIFICATION CHIMIQUE

1 — *Huile d'œillette iodée à 40 %*

— Lipiodol — Iodatol — Radiopol — Iodipin

2 — *Esters éthyliques d'acides gras d'huile d'œillette iodée*

— Lipiodol F 40 %

— Lipiodol UF 38 %

— Discolipiodol 28 %

— Néoiiodipin — Néohydriol — Ethiodol

— Iodumarne

3 — *Iodostéarate d'éthyle*

— Angiopac

4 — *Iodophényl vudécylate d'éthyle*

— Iophendylate — Myodyl — Ethiodan

— Pantopaque

(*) Il nous a paru utile et commode d'établir cette classification. Le fait que tous les produits sont cités et toutes les marques, ôte toute possible signification publicitaire à cet index.

5 — *Monoiodométhane sulfonate de Na*

- Méthiodal sodique — Méthiodal
- Diagnorénol — Abrodil — Skiodan
- Kontrast V

6 — *Diiodométhane sulfonate de Na*

- Diméthiodal sodique — Intron
- Ténébryl

7 — *Diiodométhane sulfonate de monoéthanol amine*

- Ténébryl 411

8 — *Iodo 3 benzoyl amino acétate de Na*

- Hippuran — Médopaque P

9 — *N. méthyl diiodo 3/5 pyridone 4 dicarboxylate de Na 2-6*

- Iodoxy — Urosélectan B
- Uropac — Pyélectan — Néoiopax
- Néopyélofanina

10 — *N. méthyl diiodo 3/5 pyridone 4 dicarboxylate de diéthanolamine*

- Ditopax

11 — *Iodo 5 pyridone 2 N acétate de Na*

- Urosélectan A

12 — *Diiodopyrone N acétate de diéthanolamine*

- Diodone — Iodopyracyl — Pérabrodyl
- Iodopyracet — Oparénol — Pérurdil
- Urografin — Uriodone — Artériodone
- Piélosil — Visiokiosol six
- Diodrast — Néoskiodan — Nosylan
- Ioduron — Umbradyl — Dijodon
- Pyélumbrine — Néoténébryl

13 — *Diiodopyridone N acétate de méthylglucamine*

- Glucadiodone — Pérabrodyl « M »
- Umbradyl « M » — Piélumbrine « M »

14 — *Diiodopyridone N acétate de propyle*

- Propyliodone — Propylix
- Dionosyl — Propyliodon

- 14 bis — (Propyl 1 diol 2/3) 1 diido 3/5 pyridone 4 diido 3/5 pyridone 4
— Hytrast
— Hightrast
- 15 — *N* adipyl bis (amino 3 triido 2-4-8 benzoate de Na)
— Adipiodone (sel sodique) F
— Radiosélectan biliaire
— Biligrafin
— Cholografin
— Intribilix
- 16 — *N* adipyl bis (amino 3 triido 2-4-6 benzoate de méthylglucamine)
— Adipiodone sel de méthylglucamine
— Intribilix M — Biligrafin forte — Endografin
— Cholografin F — Sinografin — Endocistobil
- 17 — *N* adipyl bis (amino 3 triido 2-4-6 benzoate d'éthylglucamine)
— Adipiodone sel d'éthylglucamine
— Radiosélectan biliaire fort
- 18 — *Acide éthyl 2 triido 2-4-6 amino 3 phényl 3 propionique*
— Acide iopanoïque — Acide iodopanoïque
— Télépaque — Cistobil — Cistotel
- 19 — *Ethyl 2 triido 2-4-6 amino 3 phényl 3 propionate de Na*
— Bilijodon natrium
- 20 — *Acide éthyl 2 triido 2-4-6 hydroxy 3 phényl 3 propionique*
— Téridax — Trilombrine — Acide iophénoxique
- 21 — *Triido 2-4-6 acétylamino 3 benzoate de méthylglucamine*
— Vasurix — Fortombrine — Trisurix
- 22 — *Triido 2-4-6 acétylamino 3 benzoate de Na*
— Acétiodone — Iodopaque — Vésamine
— Diaginol — Piélokou — Urokon — Salpax
— Thirokon — Triopac — Rhéopac — Triurol
— Triodil — Triumbren — Iodozoat natrium

- 23 — *Triiodo 2-4-6 diacétyl amino 3-5 benzoate de Na méthylglucamine*
10 % - 66 %
— Diatrizoate de méthylglucamine
— Radiosélectan urinaire — Urografin « M »
— Renografin — Gastrografin — Hypaque « M »
- 24 — *Triiodo 2-4-6 diacétylamino 3-5 benzoate de Na*
— Diatrizoate de Na
— Hypaque
- 25 — *Triiodo 2-4-6 dipropionyl amino 3-5 benzoate de Na*
— Diprotrizoate de Na — Miokon
- 26 — *Acide éthyl 2 triiodo 2-4-6 amino 3 phényl 3 acrylique*
— Cinamiodyl — Triodan — Biliténébryl
- 27 — *Ethyl 2 triiodo 2-4-6 butyryl amino 3 phényl 3 acrylate de Na*
— Orabilix — Orabilex — Biliodé
- 28 — *Acide iodo 2-4-6 phénoxy 2 butyrique*
— Phénobutiodil
— Vésipaque
— Baygnosil
- 29 — *Diméthylaminométhylène amino 3 triiodo 2-4-6 phényl 3 propionate de Ca*
— Solubiloptin

II. — INDEX ALPHABÉTIQUE

— A — Abrodil, 5. Acétiodone, 21. Acide iopanoïque, 18. Acide iodopanoïque, 18. Acide iothénosique, 20.	Adipiodone, 15. Adipiodone sel d'éthylglucamine, 17. Adipiodone sel de méthylglucamine, 16. Angiopac, 3. Artériodone, 12.
---	--

(*) Le numéro, placé après le nom, renvoie à la formule chimique.

— B —

Baygnosil, 28.
Biligrafin forte, 16.
Biligrafin, 15.
Biliode, 27.
Bilijodon natrium, 19.
Biliténébryl, 26.

— C —

Cholografin, 15.
Cholografin F, 16.
Cinamiodyl, 26.
Cistobil, 18.
Cistotel, 18.

— D —

Diaginol, 21.
Diagnorénol, 5.
Diatrizoate de méthylglucamine, 23.
Diatrizoate de sodium, 24.
Dijodon, 12.
Diméthiodal sodique, 6.
Diodone, 12.
Diodométhane sulfonate de Na, 6.
Diodraste, 12.
Dionosyl, 14.
Discolipiodol 28 %, 2.
Diprothizoate de Na, 25.
Ditopax, 10.

— E —

Endocystobil, 16.
Endografín, 16.
Ethiodan, 4.
Ethiodol, 2.

— F —

Fortombrine, 22.

— G —

Gastrografin, 23.
Glucadiodone, 13.

— H —

Hippuran, 8.
Hypaque, 24.
Hypaque « M », 23.
Hytrast, 14 *bis*.
Hightrast, 14 *bis*.

— I —

Intrabilix, 15.
Intrabilix M, 16.
Intron, 6.
Iodatol, 1.
Iodipin, 1.
Iodopanoïque (acide), 18.
Iodopyracet, 12.
Iodopyracyl, 12.
Iodopaque, 21.
Iodozoat natrium, 21.
Iodoxyl, 9.
Iodumarne, 2.
Iopanoïque (acide), 18.
Iophendylate, 4.
Iophénoxique (acide), 20.

— K —

Kontrast U, 5.

— L —

Lipiodol, 1.
Lipiodol F, 2.
Lipiodol UF, 2.

— M —

Médopaque, 8.
Méthiodal, 5.
Méthiodal sodique, 5.
Miokon, 25.

— N —

Néohydriol, 2.
Néoiodipin, 2.
Néoiopax, 9.
Néopyélopanina, 9.
Néoskiodan, 12.
Néoténébryl, 12.
Nosylan, 12.

— O —

Orabilex, 27.
Orabilix, 27.
Oparénol, 12.

— P —

Pantopaque, 4.
Pérabrodyl, 12.
Pérabrodyl « M », 13.
Pérurdil, 12.
Phénobutiodil, 28.
Piélosil, 12.
Propyliodone, 14.
Propylis, 14.
Pyélectan, 9.
Pyélumbrine, 12.
Pyélumbrine « M », 13.

— R —

Radiopol, 1.
Radiosélectan biliaire, 17.

Radiosélectan urinaire, 23.
Rénograpin, 23.
Rhéopac, 21.

— S —

Salpyx, 21.
Sinograpin, 16.
Skiodan, 5.
Solubiloptin, 24.

— T —

Ténébryl, 6.
Ténébryl « 411 », 7.
Télépaque, 18.
Téridax, 20.
Thixokon, 22.
Trilombrine, 20.
Triodil, 22.
Triopac, 22.
Trisurix, 22.
Triumbren, 22.
Triurol, 22.

— U —

Umbradyl, 12.
Umbradyl « M », 13.
Uriodone, 12.
Urografin, 12.
Urografin « M », 13.
Uropac, 9.
Urosélectan « A », 11.
Urosélectan « B », 9.

— V —

Vasurix, 22.
Vésipaque, 28.
Vistiokiosol six, 12.

Facteurs déterminant l'élimination préférentielle biliaire ou urinaire des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés dans la circulation sanguine

L'absorption des photons X par un élément varie selon la troisième puissance de la longueur d'onde (λ) du rayonnement incident et selon la quatrième puissance du numéro atomique de l'élément considéré (Z) :

$$A = K \lambda^3 Z^4 + 0,2 \text{ (où } K = \text{constante)}$$

Le corps humain est formé de Carbone, Hydrogène, Oxygène, Azote, Phosphore et Calcium. Les numéros atomiques de ces éléments sont :

H	1	O	8
C	6	Ca	20
N	7	P	15

Or pour qu'un produit de contraste, introduit dans l'organisme, devienne visible sous l'effet des rayons, il faut que ce produit contienne des éléments de numéro atomique plus élevé que ceux normalement présents dans l'organisme.

Le baryum ($Z = 56$) répond à cette nécessité, mais s'il convient à l'examen du tube digestif, le moyen de le solubiliser n'a pas été découvert.

Le brome ($Z = 35$) et l'iode ($Z = 53$), peu toxiques et faciles à incorporer à des structures organiques, ont donc retenu l'attention.

Mais le brome absorbe surtout dans les longueurs d'onde comprises entre 0,4 Å et 1 Å. On lui a donc préféré l'iode qui absorbe au mieux entre 0,2 Å et 0,4 Å. D'autre part, l'iode :

- se lie bien au carbone ;
- s'incorpore facilement aux structures organiques ;
- est peu toxique.

Au total (HOPPE [1]), un opacifiant doit :

- être aussi absorbant que possible pour les rayons X ;
- être doué d'une faible toxicité, car il faut un certain volume de produit pour bien voir certains organes (50 cm³ pour un cœur avec un produit contenant 90 % de produit opaque) ;
- être pharmacologiquement inerte ;
- se localiser sélectivement sur les organes que l'on veut examiner ;
- être rapidement éliminé.

ABEL et ROWNTREE [2] observèrent, en 1909, que la phénol-phtaléine et ses dérivés halogénés étaient éliminés par la bile, tandis que ses dérivés sulfonés (comme la phénol-sulfone-phtaléine) avaient tendance à être éliminés par le rein.

GRAHAM et COLE [3] pensèrent à utiliser l'action opacifiante de l'iode aux rayons X sous sa forme de tétraiodophtaléine pour rendre visible la vésicule. De 1924 à 1940, ce produit, administrable par voie intra-veineuse, était utilisé *per os*. Il provoquait nausées et diarrhées violentes.

On essaya ensuite (1926) le diodoatophan [4], la tétrabromophtaléine et le phéniodol (Bilisélectan), produit satisfaisant (acide 3-5 biiodo 4 hydroxyphényl propionique) du point de vue de la tolérance *per os* mais toxique par voie veineuse.

De toutes façons, le mécanisme et les raisons pour lesquelles un produit était éliminé par la bile ou par l'urine ne fut précisé qu'en 1946 par NATELSON KRAMER et TEKEL [5]. Ces auteurs montrèrent que les produits qui étaient éliminés par la bile étaient pratiquement des acides gras iodés complexes présentant un groupement phénolique.

Pour qu'une molécule de produit de contraste soit éliminée par la bile, ils estiment que le chiffre de 14 à 18 atomes de carbone est optimum, le noyau aromatique donnant l'opacité.

En effet, une molécule comportant un grand nombre d'atomes de carbone est apparentée aux graisses et aux composés liposolubles. Le groupement phénol, que le foie élimine sous forme de sulfate ou de glucuronide, et le groupement acide carboxylique ($-\text{COOH}$) donnent à la molécule, en milieu neutre ou alcalin, un caractère polaire qui facilite son émulsion grâce aux propriétés hydrophiles de ses radicaux. De plus, la combinaison avec Na ($-\text{COONa} + \text{H}_2\text{O}$) facilite la solution dans la bile. On augmente encore cette solubilité grâce à l'adjonction à un noyau aromatique iodé d'une chaîne latérale aliphatique. L'augmentation progressive de cette chaîne latérale augmente la liposolubilité et l'inertie chimique.

Donc, si le caractère lipophile de la molécule l'emporte sur le caractère hydrophile, la molécule aura tendance à être éliminée par la bile, à condition bien entendu qu'elle puisse pénétrer dans le système circulatoire et qu'elle ne soit pas détruite avant de parvenir à la bile.

HOPPE et ARCHER [6], en 1949, montrèrent qu'on pouvait remplacer la fonction phénol par la fonction amine. On vit aussi qu'on pouvait remplacer un certain nombre d'atomes de carbone par des atomes d'iode, augmentant ainsi l'opacité.

Mais les produits ainsi obtenus (Télépaque, Triodan, Véripaque, Téri dax) ne peuvent être injectés par voie intra-veineuse : leurs sels sont des savons et sont donc hémolytiques.

Plus récemment (FROMMHOLD et WILL [7]), on a réussi à unir deux groupements acides triiodoaminobenzoïque. Cette grosse molécule à 6 atomes d'iode ne présente pas de caractère hémolytique, car ses fonctions carboxylées ($-\text{COOH}$), très voisines du noyau benzénique halogéné, ont un caractère acide assez marqué pour que l'hydrolyse de ses sels alcalins soit faible. Il s'agit du *n* adipyl bis (amino 3 triiodo 2-4-6 benzoate de sodium). Ce produit est donc utilisable par voie veineuse.

Pour obtenir une opacification rénale par élimination urinaire d'un produit opaque aux rayons X, il fallait une substance :

- hydrophile, mais son hydrosolubilité impliquant sa diffusibilité, il est nécessaire qu'elle soit atoxique et aussi isotonique que possible ;
- capable de traverser les membranes semi-perméables ;
- soluble dans l'urine et donnant avec celle-ci des solutions vraies.

On utilisa d'abord de l'iodure de potassium joint à l'urée. C'était déjà un opacifiant à iode dissimulé.

En 1929, apparut l'iodo 5 pyridone 2 N acétate de Na. En 1931, on commença à utiliser les diiodés, mieux tolérés, moins agressifs pour la veine. On substitua à la base sodium des bases comme l'éthanolamine ou la méthylglucamine pour augmenter la solubilité des molécules (diodopyridone acétate de méthylglucamine).

On en vint enfin à ajouter un troisième atome d'iode au noyau aromatique pour augmenter l'absorption sans changer le nombre de molécules introduites dans l'organisme, acétylaminotriodobenzoate de sodium, acétylaminotriodobenzoate de méthylglucamine, triodo 2-4-6 acétylamino 3 benzoate de méthylglucamine (Vasurix). Cette dernière molécule est particulièrement intéressante du fait qu'elle est exactement la moitié d'une molécule de *n* adipyl bis (aminotriiodo benzoate) de méthylglucamine : ceci corrobore l'hypothèse qu'une

molécule petite aura tendance à être éliminée par le rein. D'ailleurs, le glomérule ne laisse pas passer des molécules d'un P.M. supérieur à 70.000.

Mais, lié à la taille de la molécule, un facteur prépondérant intervient pour déterminer le tropisme rénal ou biliaire du produit de contraste : la prise en charge des grosses molécules hépatotropes de produit opaque par les protéines du plasma.

H. LANGECKER et H. ERBEL [8] ont montré par injection de N adipyl bis (aminotriiodo 2-4-8 benzoate de soude) marqué par un atome radioactif, que cette molécule était liée à des protéines plasmatiques.

Au moyen de filtres étanches aux protéines (5 à 10 μ), ils ont montré que chez l'homme 83,3 % du produit à tropisme biliaire sont adsorbés sur les albumines du plasma (fuite rénale 10 %).

Au contraire, une molécule à tropisme rénal (triiodo 2-4-6 acétylamino benzoate) n'est adsorbée qu'à 68,9 %. Le Diodrast lui-même n'est fixé qu'à 10 ou 15 %.

Ces travaux ont été confirmés par FROMMHOLD [15], par OEFF [9], par KIMBEL et coll. [10], et LE REDULLIER, en 1957, avec l'I 131 [11], en faisant l'autoradiogramme de bandes d'électrophorèse.

L'hépatotropisme des produits de contraste adsorbés sur les albumines du sérum ne doit pas nous étonner, car l'on sait qu'au niveau du foie les albumines sont sans cesse remaniées : fonctions chromagogue, antitoxique, protéinopexique : le foie sépare donc les protéines des substances iodées éliminées ensuite par la bile.

Les substances néphrotropes, au contraire, sont peu adsorbées sur les albumines sériques ou contractent avec elles des liaisons lâches. Ces substances néphrotropes ne sont d'ailleurs pas modifiées dans leur métabolisme (MAY et SCHILLER [14]).

La liaison protidique des produits à hépatotropisme est illustrée par la clinique (CAROLI et coll. [16, 17]) qui apporte une observation d'échec de la cholangiographie chez un malade où l'épreuve de la B.S.P. était normale, mais où l'électrophorèse montrait une baisse des albumines sériques. Cette liaison avec les protides est encore illustrée par le fait que, chez les nourrices, le produit de contraste hépatotrope passe dans le lait. L'opacification de la vésicule en est gênée (OLSSAN [18]). HOMDAHL [19] a procédé par ailleurs à des dosages chez 21 nourrices.

Les expériences de BURNHOLD et coll. [20] confirment l'importance pour la détermination préférentielle du tropisme de la liaison avec les albumines sériques. Ils ont étudié les différentes liaisons à l'aide de substances colorantes et iodées au moyen de l'électrophorèse en cellule.

Pour l'étude du tropisme rénal, ils ont utilisé :

- l'indigo carmin ;
- le victoria violet ;
- le rouge phénol ;

substances qui traversent le rein, ne sont pas adsorbées sur les albumines sériques ou contractent avec elles une liaison instable.

Par contre :

- la bromosulfaléine ;
- l'iodotétragnost ;
- le bleu de bromophénol (peu différent cliniquement du rouge phénol) ;

qui sont éliminés par le foie sont liés aux albumines sériques. Celles-ci peuvent adsorber deux colorants conjointement.

Ces auteurs ont achevé la démonstration de l'importance du rôle des albumines dans la détermination du tropisme par l'étude des modifications qu'apporte à ce tropisme le collidon.

Le collidon est un colloïde synthétique dérivant du polyvinyl pyrrolidone. Il capte les substances hépatotropes, empêchant leur adsorption sur les protéines sériques et les entraîne vers le rein.

Combien de temps mettra le foie pour libérer les protéines de l'absorption aux produits de contraste organo-iodés ?

SHAPIRO et coll. [2] ont calculé qu'après une seule administration le taux d'iode lié aux albumines (serum bound iodine) mettrait pour revenir à la normale :

- trente-trois ans en ce qui concerne l'acide éthyl 2 triiodo 2-4-6 amino 3 phényl 3 propionate de Na (Téridax) ;
- trois mois pour l'acide iopanoïque (Télépaque) ;
- quatre semaines pour l'éthyl 2 triiodo 2-4-6 butyrylamino 3 phényl 3 acrylate de Na (Orabilix).

Toutefois, BILLION et coll. [21], à l'aide de produits marqués par l'iode 131, ont montré que les substances de contraste organo-iodées n'avaient pas d'affinité pour la thyroïde et qu'il n'y avait pas d'iode libérée à partir du produit de contraste. Cette stabilité a été confirmée par DELHON [1955] qui a prouvé que les produits de contraste traversent le foie et les reins sans être modifiés.

Enfin, il convient bien de rappeler que l'hépatotropisme ou le néphrotropisme des produits de contraste n'est que *préférentiel*. En cas d'insuffisance hépatique, il est banal de voir l'opacification de l'arbre pyélocaliciel avec des produits destinés à opacifier les voies biliaires. D'ailleurs, même si le foie est normal, une certaine quantité de produit organo-iodé est éliminée par l'urine : elle est de l'ordre de 40 % pour l'Intrabilix (précision fournie par les Laboratoires Guerbet).

PHASE RENALE



LE REIN

- I — RAPPEL HISTOLOGIQUE
- II — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE
- III — ELIMINATION DU MOYEN DE CONTRASTE
- IV — MODIFICATION DE LA STRUCTURE ET DES FONCTIONS RÉNALES
PAR LE MOYEN DE CONTRASTE

* *

I. — Rappel histologique

L'unité embryologique, anatomique et fonctionnelle du rein est le néphron (16).

A. — CONSTITUTION DU NEPHRON

On distingue au néphron deux parties :

- 1) Le corpuscule de Malpighi : formé de la capsule de Bowman, enveloppe conjonctive tapissée intérieurement de cellules épithéliales aplaties entourant un peloton capillaire artériel : le glomérule. La capsule de Bowman reçoit par l'un de ses pôles l'artère afférente et y laisse ressortir l'artère efférente. Par l'autre pôle, la capsule se continue avec le tube urinifère.
- 2) Le tube urinifère où l'on reconnaît successivement en partant du glomérule : le collet, le tube contourné puis la branche descendante, la branche ascendante et la pièce intermédiaire. De tous ces segments, le tube contourné, avec ses cellules à grand cytoplasme, bourrées de mitochondries, munies d'une bordure en brosse est le seul qui aie une structure sécrétoire.

B. — LA CIRCULATION INTRARÉNALE

Elle est très particulière. En effet, les artérioles issues des artères rénales cheminent entre les pyramides leur fournissant des capillaires. Elles forment ainsi un riche lacis entre médullaires et corticale.

Les troncs artériels nés du lacis donnent des branches aux glomérules où l'artériole se résoud en un peloton capillaire auquel fait suite une nouvelle artériole qui, à son tour, se ramifie en un réseau capillaire entourant le tube contourné : c'est le système artériel « porte rénal »

En se réunissant, ces capillaires vont enfin constituer une veinule.

II. — Rappel physiologique

[17]

A. — FONCTION DU GLOMÉRULE

On considère le glomérule comme une membrane semi-perméable, ultra-filtrante qui ne laisse passer que les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 70.000 (albumose - hémoglobine).

Cette ultra-filtration suit les lois de l'osmose. La pression de filtration efficace est égale à la différence entre la pression hydrostatique à l'intérieur des capillaires glomérulaires (60 à 70 mm de Hg) et la pression oncotique des protéines (25 à 35 mm de Hg).

La pression efficace est donc de 30 à 40 mm de Hg. Une contre-pression de cette valeur arrête en effet le flux glomérulaire.

Le filtrat glomérulaire est indépendant du volume de la diurèse tant que celle-ci n'est pas inférieure à 1 cm³ par minute.

Créatinine, mannitol, inuline sont uniquement ultrafiltrés par le glomérule.

B. — FONCTION DU TUBULÉ

L'élimination du mannitol et de l'inuline ont permis de fixer à 120 cm³ en moyenne le volume du filtrat glomérulaire par minute. Comme le volume d'urine minute est de 1 à 2 cm³, on constate que l'eau est réabsorbée.

Cette réabsorption se fait au niveau du tube contourné et elle est liée à celle du chlore et du sodium.

Toute l'eau cependant ne peut être réabsorbée et la densité maxima de l'urine est $\neq$ 1.040.

Au niveau du tube, on constate donc :

1) RÉABSORPTION

a) Réabsorption partielle :

- de l'eau ;
- de l'urée et de l'acide urique ;
- de 90 à 98 % des ions sodium et potassium ;

b) Réabsorption totale :

- du glucose jusqu'à la limite de 350 mg par minute ;
- des acides aminés.

2) ECHANGES

Echanges entre l'ion Na et l'ion H aboutissant à une acidification des urines. Les sels d'acides organiques sont transformés en acides libres.

3) SÉCRÉTION

Sécrétion également de substances non présentes dans le filtrat glomérulaire :

- ammoniaque ;
- acide hippurique ;

4) EXCRÉTION

Excrétion de substances exogènes comme la P.S.P. et des substances à haut poids moléculaire tels que Diodrast et l'acide para-amino-hippurique.

Il est intéressant de noter que l'excrétion tubulaire ne peut jouer à son maximum que pour une seule substance à la fois [1].

Ce phénomène de compétition s'étend à la réabsorption tubulaire.

C. — FACTEURS RÉGULATEURS DES FONCTIONS DU TUBE URINIFÈRE

1) CIRCULATOIRES

Le flux sanguin rénal est de 1.200 cm³ par minute.

La filtration dépend de la pression hydrostatique intra-glomérulaire qui est réglée : .

a) *Par un manchon de cellules myoépithéliales contractiles* [1] entourant l'artère afférente.

b) *Par la Rénine* dont la sécrétion serait provoquée par l'ischémie rénale.

c) *Par les nerfs vasomoteurs.*

2) HUMORAUX

Modifications de la concentration ionique.

Modifications du pH.

3) HORMONAUX

Nous avons vu la Rénine mais :

a) L'hormone antidiurétique post-hypophysaire règle la réabsorption de l'eau.

La sécrétion de cette hormone est sous la dépendance d'osmo-récepteurs situés dans les noyaux supra-optiques.

b) Les hormones corticosurrénales jouent sur la réabsorption du sodium.

c) La Cortisone a un fort pouvoir de résorption sodique.

d) La Parathormone inhibe la réabsorption tubulaire des phosphates.

e) Citons l'action diurétique de la Thyroxine.

III. — Elimination rénale du produit de contraste

Nous avons vu plus haut les qualités requises d'une molécule destinée à être éliminée par les reins. Il reste maintenant à préciser le mécanisme même de cette élimination.

Pour cette étude, on dispose de trois moyens :

- A) Etude histochimique ;
- B) Etude de l'élimination de substances marquées par l'iode radioactif.
- C) Etude des cléarances.

A. — ETUDE HISTOCHIMIQUE

L'élimination du produit de contraste se fait partiellement au niveau du tube contourné (Piemonte [41]).

Les molécules à éliminer passent d'abord, par diffusion, des capillaires dans les cellules tubulaires de telle sorte qu'il y a équilibre entre la concentration sanguine et la concentration cytoplasmique.

A l'intérieur de la cellule se déroulent des processus de phosphorylation d'abord, de phosphorolyse ensuite, par un mécanisme enzymatique. Au sein du cytoplasme, la molécule à éliminer est donc en combinaison avec un complexe enzymatique.

La molécule à éliminer se séparant de ce complexe, apparaît alors dans la lumière tubulaire.

Une molécule donnée sera d'autant plus facilement éliminée qu'elle entrera plus facilement en combinaison avec le complexe enzymatique considéré.

On peut donc concevoir une compétition entre deux molécules se présentant concurremment à la cellule tubulaire.

L'expérience confirme cette conception. L'acide benzyl sulfonamido benzoïque, injecté en même temps que le produit de contraste, sera éliminé d'abord tandis que la molécule iodée s'accumulera, en attendant, au sein des cellules, permettant d'obtenir ainsi une néphrographie expérimentale.

B. — ETUDE PAR L'IODE 131

BERKSON et Coll. [1] BILLION [2] KNUTER [9] WINTER [12-13] ont précisé certains mécanismes grâce à l'emploi de l'iode 131 marquant les molécules. En particulier ils ont défini une capacité vasculaire rénale. Cette capacité marque les limites des possibilités d'épuration d'une substance iodée, quelle qu'en soit son taux dans le sang circulant.

Cette capacité vasculaire rénale, variable selon les individus, peut être pathologiquement abaissée. Dans ce cas, l'opacification des cavités rénales par l'urographie sera insuffisante.

Ces méthodes d'étude avec les substances radioactives se heurtent à d'importants obstacles. En particulier, il n'est pas possible d'injecter en quantité aussi importante des produits marqués et des produits normaux.

C. — L'ÉTUDE DES CLÉARANCES

HAMBURGER [4, 5, 6] JOSEPHSON [7, 8] PORPORIS [10] se sont attachés à leur étude et à celle des limites quantitatives de l'excrétion des produits de contraste, mais cette étude ne porte que sur les diiodés. MADSEN [14] a complété ces travaux par la comparaison avec l'élimination des produits triiodés.

On appelle cléarance d'un corps la quantité de plasma que le rein peut débarasser de ce corps en soixante secondes.

$$C = \frac{U V}{P}$$

où

C est la clearance

U la concentration urinaire du corps considéré

V le volume urinaire par minute

P la concentration plasmatique du corps considéré

Nous avons vu que créatinine et mannitol sont excrétés par le seul glomérule. Leur clearance est voisine de 120 cm³ par minute. Ce qui représente environ 20 % du flux rénal total. Il s'agit, nous l'avons rappelé, d'un phénomène passif d'ultrafiltration.

On peut donc dire que la filtration glomérulaire d'un corps diffusible n'a pas de limite.

D'autres substances sont, au contraire, éliminées selon un double mécanisme :

- ultrafiltration glomérulaire ;
- excrétion tubulaire, phénomène sécrétoire actif.

La cléarence de ces substances (P.S.P. — pénicilline — composés iodés) sera la somme de ces deux mécanismes. Elle est environ de 700 cm³ par minute, donc voisine du flux plasmatique total.

Par conséquent, sous réserve que la concentration dans le plasma de ce type de substance soit faible, le rein peut épurer totalement le sang dès son premier passage.

Mais si la concentration du produit est plus élevée, l'excrétion tubulaire, phénomène actif, atteint les limites que lui assignent les possibilités métaboliques des cellules du tubule rénal.

Donc, l'excrétion tubulaire a une limite quantitative.

EDLING [3] JOSEPHSON [7] ont montré que l'excrétion tubulaire augmente avec la concentration plasmatique jusqu'à ce que celle-ci atteigne une concentration limite à laquelle correspond une quantité excrétée maximum dite « *Tubular maximum capacity* ». Le maximum se situe entre 25 et 50 mg par minute. Ce taux est abaissé dans les syndromes néphrétiques alors que l'ultrafiltration peut être normale.

JOSEPHSON et Coll. [8] ont étudié expérimentalement l'importance relative de la filtration glomérulaire et de l'excrétion tubulaire en fonction des concentrations plasmatiques croissantes :

- si la concentration plasmatique est faible, inférieure à la concentration T_m l'excrétion est à la fois tubulaire et glomérulaire ;
- au-delà de T_m la part relative de l'ultrafiltration glomérulaire, qui, théoriquement, n'a pas de limite, croît de plus en plus. C'est donc du glomérule que dépend d'abord l'opacification plasmatique par le corps diffusible considéré et des divers facteurs vasculaires : pression artérielle, vitesse circulatoire, vasomotricité.

L'excrétion tubulaire ne joue de façon relativement importante que lorsque la concentration est en-dessous de T_m .

Enfin, l'excrétion urinaire du produit de contraste se fait selon une courbe logarithmique. Avec les doses usuelles, le taux plasmatique baisse de 50 % en 30 ou 40 minutes après l'injection. Ce temps est allongé chez les néphropathes.

MADSON [14] a complété ces études par la comparaison des excrétions des diodés et des triiodés.

Son étude a porté sur dix sujets sur chacun desquels, dans les mêmes conditions de jeûne solide et hydrique (14 heures) en dehors

de toute compression, on a procédé d'abord à une injection de 20 cm³ de Diodone à 50 % puis, quarante-huit heures après, à une injection intraveineuse de Triiodyl à 50 %.

On note que 20 cm³ de Diodone à 50 % équivaut à 4,78 d'iode contre 6,58 pour 20 cm³ d'Acéiodone à 50 %.

Les urines sont recueillies par sondage de 5 mn en 5 mn pendant les 30 mn suivant l'injection.

La quantité d'urine, la quantité d'iode urinaire est notée et, la concentration d'iode dans les divers échantillons.

L'auteur constate que :

a) La concentration d'iode par cm³ d'urine est plus élevée avec la Diodone qu'avec l'Acéiodone. Les deux courbes sont parallèles.

b) Le maximum est atteint dans les deux cas entre la vingtième et la vingt-cinquième minute.

c) Le volume urinaire excrété est plus élevé avec la Diodone.

d) La quantité d'iode excrétée est plus élevée avec la Diodone de 30 % environ.

KEATES [15] a fait remarquer que la diurèse suivant l'injection des moyens de contraste est due à l'effet osmotique de la haute concentration qu'ils atteignent dans l'urine.

L'effet diurétique plus important de la Diodone et son meilleur remplissage des calices seraient donc dus à son poids moléculaire plus faible, lui permettant d'être excrété de façon plus importante par les tubules, d'où pression osmotique plus forte.

MADSEN a donc essayé l'utilisation des deux produits après ingestion de 200 mg d'eau 30 minutes avant l'examen, les autres conditions étant inchangées.

Il a constaté que :

a) La concentration d'iode dans l'urine est approximativement la même pour le Triiodyl après absorption d'eau qu'avec la Diodone après jeûne hydrique.

b) La courbe d'élimination urinaire du Triiodyl après cette absorption d'eau, rejoint celle de la Diodone administrée après jeûne hydrique.

c) Après absorption d'eau et injection de Triiodyl, la courbe d'élimination d'iode est beaucoup plus élevée que celle obtenue dans les mêmes conditions avec la Diodone.

Au total, on peut dire que normalement un tiers de la dose totale est éliminée à la fin de la première heure. Le dernier tiers

est excrété dans les douze heures. Ces temps sont allongés chez les néphropathes. (DONZELOT [21]). Il faut donc savoir attendre avant de procéder à une deuxième injection.

Enfin, il est d'évidence que l'ombre radiographique, résultant de fonctions circulatoires et sécrétoires rénales dépend non pas du nombre de molécules iodées passant par le glomérule, mais surtout de la teneur en iode de ces molécules.

Pour un rein qui concentre bien, peu importe la concentration de la solution de produit de contraste. L'opacité dépend donc de la teneur en iode du produit injecté et de la fonction rénale.

IV. — Modification de la fonction rénale par le produit de contraste

DONZELOT et Coll. [21] ont examiné systématiquement le bilan rénal de 106 enfants soumis à des A.C.G. et recevant, de ce fait, des doses relativement élevées de produit de contraste.

Etaient retenus :

- examen cytot bactériologique ;
- culot urinaire ;
- P.S.P. ;
- concentration dilution ;
- hématies ;
- urée sanguine.

Or, chez 40 % de ces enfants, on a constaté des modifications du bilan rénal :

- chez 30 : augmentation de 0,10 % du taux de l'urée sanguine ;
- chez 26 : baisse de 15 à 25 % de la P.S.P. ;
- chez 22 : hématies plus nombreuses ;
- chez 6 : apparition de cylindres granuleux.

Les auteurs insistent sur le fait que les lésions grérèrent en cinq à huit jours, sans séquelle, par le repos et le régime hypotoxique.

PIZON [22] relève dans la littérature un certain nombre de cas (29) où l'urographie a entraîné la mort par aggravation de lésions rénales préexistantes.

CHALUT et Coll., FAURE et Coll. [32] sur 211 observations relèvent 15 complications rénales, dont 4 graves.

MAC AFFEE [33 et 34] sur 13.207 aortographies, relève 39 complications rénales dont 12 fatales.

EDLING et HELANDER [35] sur 320 aortographies, ont noté 13 complications rénales non fatales.

On voit que l'introduction d'un produit de contraste dans la circulation n'est pas un geste innocent car, outre les réactions générales graves, toujours possibles, le produit iodé peut léser le rein, ces lésions pouvant aller jusqu'à entraîner la mort par insuffisance rénale aiguë ou par évolution rapide d'une néphropathie préexistante. FAURÉ et CHALUT ont ainsi relevé 29 % de complications chez les néphropathes contre 4 % chez les normaux au cours des aortographies.

Comment, en dehors de tout syndrome d'irritation généralisé (au cours duquel, comme participant, le rein peut être lésé), le produit de contraste est-il susceptible de créer des déprédations rénales ?

L'examen histologique des reins de sujets décédés à la suite d'une injection de produit de contraste, ayant entraîné une insuffisance rénale grave, montre les mêmes lésions que celle qu'on a pu obtenir chez les animaux d'expérience à l'aide des opacifiants usuels [36] :

— nécroses hémorragiques diffuses aiguës des parenchymes rénaux ou hémorragies corticales, petits infarctus rénaux. Les lésions sont aussi bien glomérulaires que tubulaires.

IDBORHN et BERG [36] observent, à la suite d'injection d'une solution très concentrée dans les artères rénales du lapin :

- une pâleur immédiate des reins, suivie d'hypohémie, puis de ramollissement ;
- à la loupe : les reins sont gonflés et turgescents ;
- histologiquement : exsudat albumineux, riche en éosinophiles, de la capsule de Bowman ; nécrose et pycnose des cellules tubulaires de la partie distale des tubes contournés.

La concentration de la solution intervient-elle ? Pour BERG et coll. [23], il ne semble pas. Ils ont obtenu 50 % de lésions avec l'Umbradil à 17,5 % et pas de lésion du tout avec Hypaque à 90 %. Une solution hypertonique de ClNa est d'autre part sans effet.

BERG évoque donc l'association de plusieurs facteurs aboutissant à l'ischémie et à l'anoxie. LINDGREN [24] a montré, en effet, que le Triurol à 17,5 %, avec lequel BERG n'a pas obtenu de lésion, dilate fortement les vaisseaux périphériques, alors que l'Umbradil à 17,5 % les contracte fortement. Quant à l'Urografin à 76 %, avec lequel BERG n'a pas non plus obtenu de lésions, il est sans effet vasomoteur.

BERG a noté [23] que l'Umbradil est suivi d'une augmentation soudaine de la perméabilité glomérulaire avec fuite importante des protéines. Il montre qu'histologiquement il y a des lésions premières des parois vasculaires. Enfin [26], IDBORHN insiste sur l'augmentation des risques par la répétition des injections qui est marquée par des spasmes vasculaires durables.

SCRUPARI [29] et THOMSON [28] arrivent aux mêmes conclusions : les lésions des parois vasculaires et les spasmes des vaisseaux seraient responsables des lésions rénales par l'ischémie qu'elles entraînent.

Cependant DEWART [27] au lieu de procéder, comme ces auteurs, à l'injection directe dans les rénales, injecte des doses 10 fois supérieures à la normale d'Hypaque et d'Urografin dans l'artère fémorale de 10 chiens et n'obtient ni lésion clinique ni histologique.

EDLING et coll. [30] introduisent Miokon et Urografin 3 cm au-dessus des rénales, par la méthode de SELDINGER, et n'obtiennent pas de lésion.

HELANDER, comme EDLING [30], soulignent l'absence de relation entre la sévérité de l'atteinte rénale et la concentration du produit dans la seringue. Ce qui intervient, selon eux, c'est la dilution du produit dans l'artère rénale. Un produit trop concentré, passant trop longtemps dans l'artère rénale, entraînerait un spasme et une ischémie du parenchyme rénal. L'anoxie serait également due à l'arrivée massive dans l'irrigation de ce parenchyme d'un produit non vecteur d'oxygène. C'est par là que la dose pourrait seulement intervenir (HELANDER).

De fait, MAC AFFEE [33, 34], sur 39 accidents rénaux, relève 13 cas d'injections directes par voie translombaire dont 11 dans l'artère rénale droite. Le même auteur montre l'importance d'un obstacle sur l'aorte en aval de l'origine des rénales et du point d'injection : le produit opaque refluant fait brutalement irruption dans le système rénal et entraîne l'ischémie : 10 accidents mortels ainsi survenus sont rapportés.

D'autres facteurs se joignent à ceux-ci : rôle du chimisme du produit employé ; mais on n'a jamais pu mettre en évidence, sauf pour l'éthanolamine, quelle partie de la molécule était responsable des accidents.

Des modifications de la tension des artères rénales ont été évoquées, mais CHALUT, FAURE et coll. ont prouvé expérimentalement qu'elle ne dépassait pas 1 cm de Hg en plus ou en moins.

A tous ces facteurs, il faut ajouter des facteurs certains qui tiennent non pas au produit utilisé, mais à la cathétérisation ou à la ponction de l'artère.

LINDBROM [37] a prouvé qu'une aiguille ou même un cathéter, atteignant des artères de petit calibre, pouvaient déterminer un spasme de ces vaisseaux.

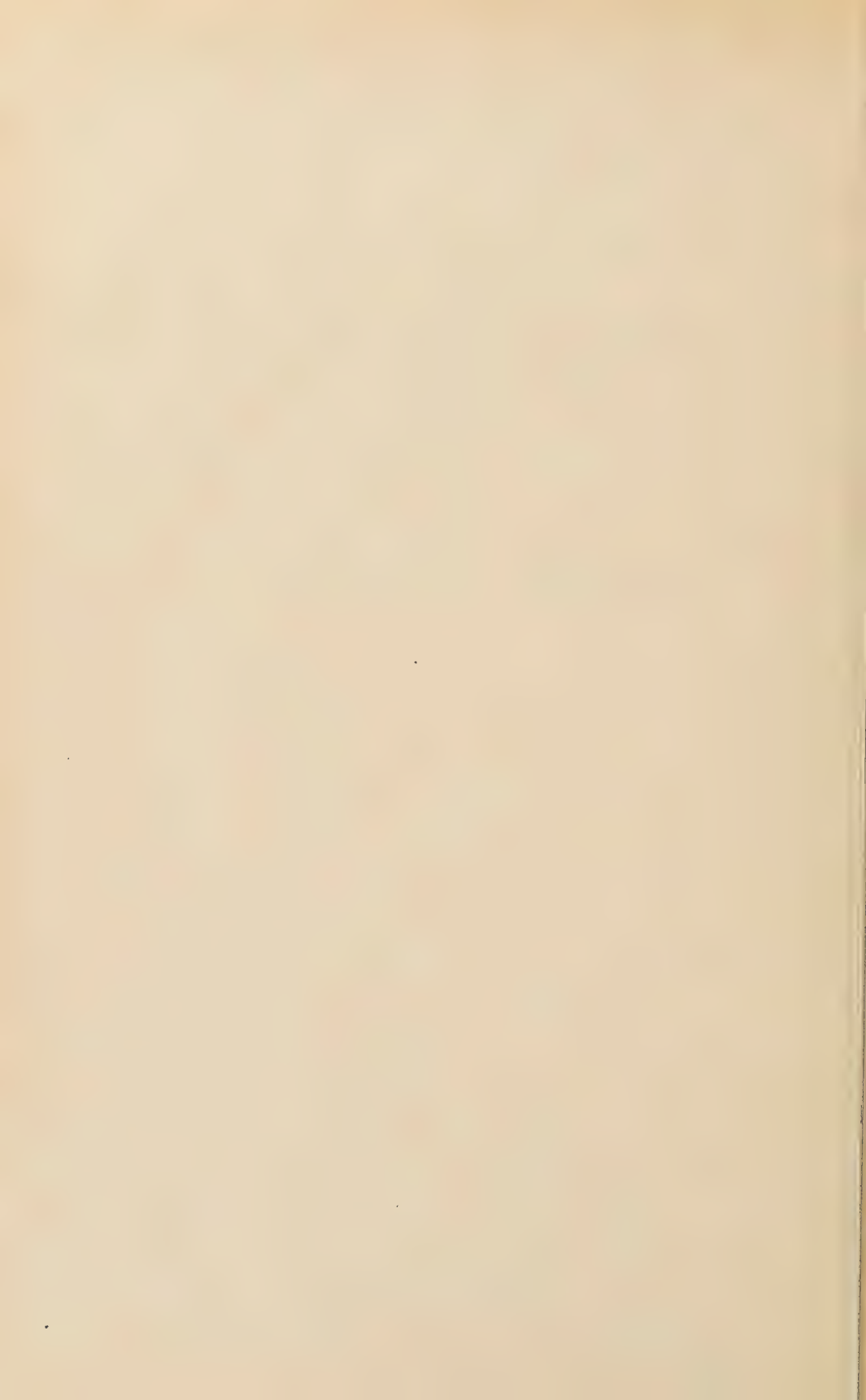
BOBLITT et coll. [38], dans leur travail sur la dissection de la paroi aortique par le produit de contraste au cours des aortographies directes, ont montré que l'injection de 1 cm³ de produit dans la paroi aortique au niveau de l'origine des rénales amenait une ischémie grave des néphrons.

Enfin, tous les auteurs s'accordent (GREEG [39], IDBORHN [40], EDLING, HELANDER [35], FAURÉ et CHALUT [32]) pour affirmer que l'état pathologique antérieur des reins joue un rôle considérable dans la genèse et la gravité des accidents.

Au total, rôle de l'aiguille et du cathéter dans la détermination du spasme artériel que peut causer un produit de contraste arrivant insuffisamment dilué dans les rénales sans qu'on puisse avec certitude incriminer une partie de la molécule. Rôle certain, dans l'anoxie, de cette colonne de produit opaque, non transporteur d'oxygène. Importance de l'état antérieur des reins.

Enfin, on pourrait craindre que l'hypotension engendrée par l'anesthésie ou les ganglioplégiques ne soit, en favorisant la stase, la cause d'accidents rénaux, mais LODIN et THOREN [43] ne signalent qu'un seul cas d'insuffisance rénale au cours d'une hypotension contrôlée, tandis que LINDGREN [44], associant cette méthode à l'anesthésie générale, pense que cette dernière empêche vraisemblablement les spasmes vasculaires et bien entendu les spasmes des rénales.

PHASE HEPATIQUE



I. — Généralités

Le foie est la plus volumineuse des glandes de l'organisme.

C'est une glande digestive par la sécrétion de la bile et, recevant de la veine porte tous les produits de la digestion intestinale, il joue un rôle important dans le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone, des lipides et des protides.

Il est doté d'une double irrigation par l'artère hépatique et par la veine porte formée des veines splénique, mésentériques supérieure et inférieure. Ces deux courants sanguins se confondent dans les capillaires terminaux pour aboutir aux veines sus-hépatiques.

Il est à noter que le débit du sang dans les veines sus-hépatiques est égal à la moitié du débit total de la veine cave inférieure.

II. — Rappel histologique

On considère que le foie de l'homme est formé de lobules centrés par une ramification d'une veine sus-hépatique [1].

Autour de ce centre, les cellules hépatiques se disposent de façon radiée. Chaque rayon n'excède pas deux séries de cellules.

Entre les lobules, cheminent conjointement des rameaux portes, des branches de l'artère hépatique et des voies biliaires interlobulaires qui reçoivent les canaux biliaires de trois lobules voisins.

Enfin, on note l'activité phagocytaire de cellules étoilées d'origine réticulo-endothéliale, les cellules de Kuppfer, au sein des capillaires intra-lobulaires, lesquels n'ont pas non plus de parois continues. Cette absence de parois continues permet à la cellule hépatique de baigner largement dans le sang porte.

De même, ROUILLER [3] a observé, au microscope électronique, que les canalicules biliaires intra-lobulaires n'ont pas non plus de parois propres, mais sont limités par les cellules hépatiques qui les bordent.

De plus [2], ces canalicules vont parfois jusqu'aux capillaires sanguins : ainsi pourraient s'expliquer les passages directs du sang à la bile, par filtration à travers la seule paroi capillaire.

III. — Le produit de contraste dans sa phase hépatique

Nous avons vu plus haut que la fixation du produit de contraste aux protéines sériques était nécessaire pour qu'il y eût préférentiellement une élimination biliaire de ce produit.

Nous avons cité les expériences réalisées avec le collidon (BURNHOLD et coll.) et divers colorants qui démontrent le bien-fondé de cette thèse. Donc chaque fois qu'il y a un effondrement des protides sériques avec augmentation des globulines, on peut prédire d'avance l'échec de toute tentative d'opacification des voies biliaires. C'est ce qu'ont bien montré CHEVROT, VIALET et coll. [15], de même que BOURDON et HUNNEL [16].

En arrivant au foie, les protides sanguins chargés de la molécule de produit de contraste vont se trouver pris en charge par la cellule hépatique. Schématiquement, on peut dire qu'il y a filtration au sein du lobule et réabsorption le long des canalicules biliaires. En fait, il semble bien que le foie agisse par deux effecteurs : cellule de Küpffer et cellule hépatique [4, 5, 6, 26].

C'est en tous cas un fait, et SEBAH [14] l'a montré à l'aide du Thorotrast, que la cellule de Küpffer fixe électivement les particules colloïdales. Toutefois, la cellule hépatique rassemble et élimine [7] les constituants de la bile en les captant dans le sang circulant, aussi bien de la veine porte que de l'artère hépatique [7].

C'est à ce stade qu'intervient le rôle antitoxique de la cellule hépatique. Le produit capté sera secondairement éliminé soit par :

— sulfoconjugaison : cas des composés phénoliques ;

— glycuco ou glutaminoconjugaison ;

soit par :

— acétylation ;

— ou bien encore après destruction plus ou moins complète.

Ce rôle, la cellule hépatique ne peut le jouer que si elle est en bon état : rôle antitoxique, chromagogue, protéidopexique.

Or, on peut juger de ces fonctions par le taux de rétention dans le sang de la bromosulfophtaléine (B.S.P.). CAROLI, PORCHER [71], LEDOUX [18] ont montré, sur 72 cas, que :

- si la rétention sanguine de B.S.P. est supérieure à 30 % de la dose injectée, à la quarante-cinquième minute, il n'y a aucune opacification des voies biliaires ;
- qu'au-dessous de 15 % à la quarante-cinquième minute, on obtenait une bonne image et une mauvaise entre 16 et 28 %.

Ces mêmes auteurs expliquent les échecs de la cholangiographie, en cas de B.S.P. normale, par une baisse des albumines et apportent une observation d'un tel cas.

DELHON [11] a également montré que le produit est excrété activement par la cellule hépatique.

Son apport massif par le sang peut dépasser cependant les possibilités de cette cellule, d'où une fuite vers les reins, dans laquelle il faut faire la part des molécules non liées aux protides sériques. Surtout cet auteur a bien prouvé que le produit de contraste traverse le foie sans être métabolisé, ce qui justifie le terme de filtration que nous avons employé, travaux qui corroborent ceux de CRISMER [8, 9] et LANGECKER [10].

CAUJOLLE [19] enfin, a établi, en collaboration avec MEYNIER, une loi dite de concentration : « Le passage dans la bile des substances étrangères à l'organisme et susceptibles de s'éliminer par cette excrétion est indépendant de leur concentration dans le milieu extérieur. Par contre, l'élimination biliaire des substances constitutives du milieu intérieur ne se réalise que lorsque la concentration plasmatique de ces substances dépasse un seuil spécifique : au delà de ce seuil, l'émonctoire hépato-biliaire fonctionne comme supplétif du rein, tandis qu'en deçà l'élimination est exclusivement urinaire. »

Restait à savoir si une partie du produit de contraste était susceptible de persister dans les cellules hépatiques. S'il est avéré (SEBAH [14]) que le Thorotrast persistait indéfiniment dans les cellules de Küppfer, CHABARDES [20], en prélevant par ponction-biopsie des échantillons de tissu hépatiques de cinq minutes en cinq minutes pendant les vingt minutes suivant l'injection du produit de contraste, n'a pas trouvé d'opacité cellulaire prouvant la fixation d'iode sur la cellule hépatique.

IV. — Stade vésiculaire

La bile est sécrétée en permanence par le foie. L'opacifiant excrété avec elle se collecte dans la vésicule à condition que le sphincter d'Oddi soit fermé. Il va de plus s'y concentrer grâce à la résorption vésiculaire qui permet d'obtenir une concentration en iode suffisante pour avoir de bons clichés.

SARRACCA [21], dans son mémoire, expose que trois forces interviennent dans le mécanisme de la réplétion biliaire :

- pression sécrétoire du foie : 300 mm d'eau ;
- force de concentration vésiculaire : jusqu'au 9/10^e de l'eau biliaire ;
- résistance du sphincter d'Oddi qui est de 300 mm chez l'animal à jeun et de 150 mm en période de repas.

La pression de la vésicule elle-même, à distance des repas, n'augmente que fort peu grâce à la résorption d'eau et à la dilatation de l'organe. Elle n'atteint donc pas les 150 mm d'eau ou les 300 mm d'eau nécessaires au cours du repas ou à jeun pour forcer le sphincter d'Oddi.

Sous l'influence du repas, la vésicule va s'évacuer (ALAGILLE [22], BOURRELIÈRE [23]) grâce à la contraction des fibres musculaires de la vésicule et à l'ouverture du sphincter d'Oddi.

La commande d'évacuation est double :

a) La vésicule se contracte sous l'influence du système nerveux.

Deux nerfs interviennent : le vague, qui augmente le tonus vésiculaire, le splanchnique, qui l'inhibe. Les actions respectives de ces nerfs sont inverses sur le sphincter d'Oddi.

b) Humorale : les produits de la digestion gastrique (acides, graisses, protides) arrivant au niveau du duodénum provoquent la mise en circulation d'une hormone, la cholécystokinine, qui entraîne la contraction vésiculaire et le relâchement du sphincter d'Oddi.

Le mécanisme nerveux intervient au tout début du repas. Le mécanisme humoral ensuite.

Mais l'évacuation biliaire n'est pas continue. Bien au contraire, elle se fait par décharges successives, environ toutes les demi-heures pendant un laps de temps de deux ou trois heures après la prise du repas. Cette notion est à retenir lors de l'épreuve de vidange de Boyden.

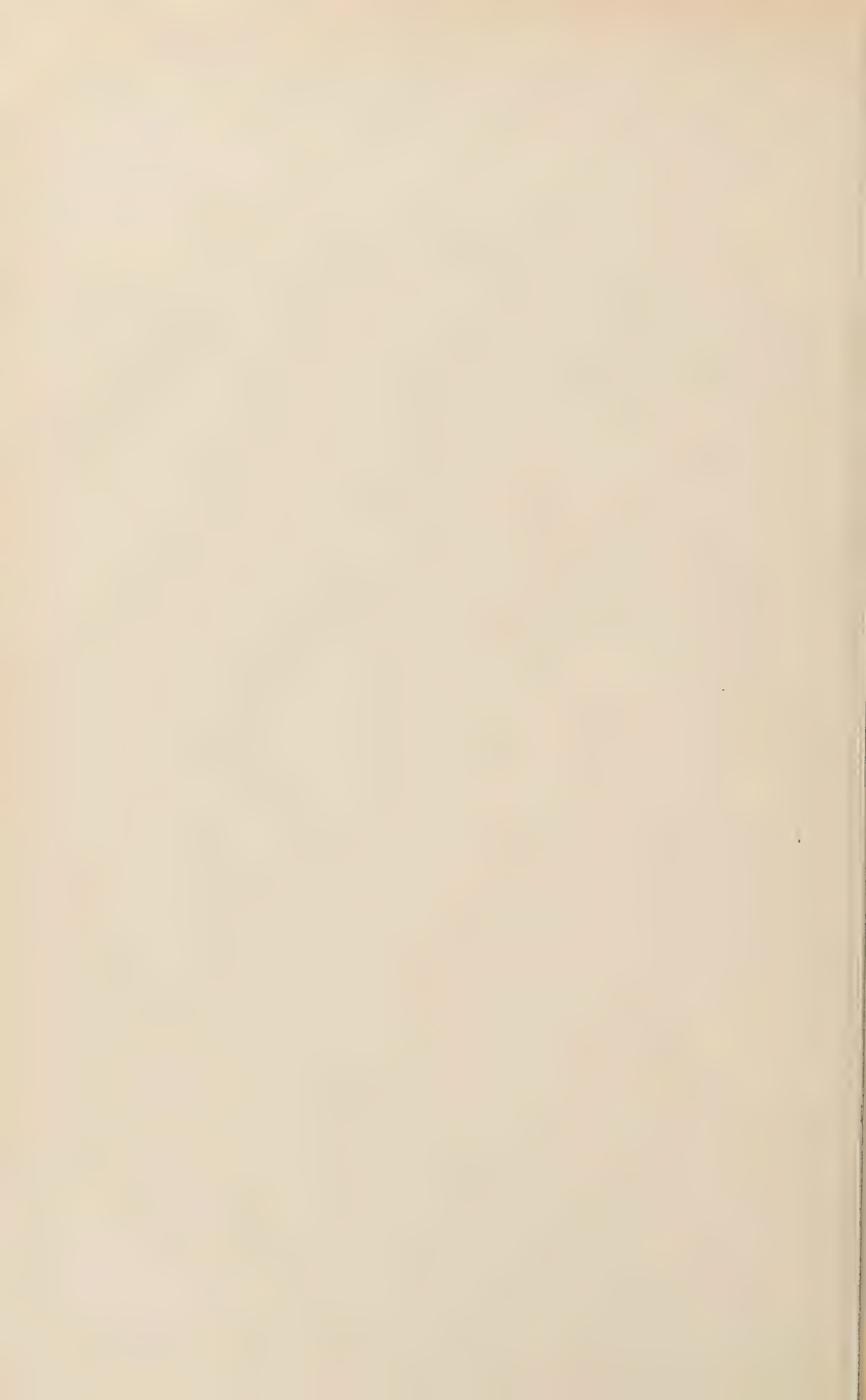
**V. — Effet du produit de contraste
sur la sécrétion biliaire
la motricité et la tonicité vésiculaire**

GUERBET [24] a montré que des produits utilisés *per os*, seuls l'acide iophénoïque (Téridax) et l'acide triiodo H.P.E.A. (Triodan) ont une action cholérétique qui ne les empêche d'ailleurs pas d'atteindre dans la bile une concentration d'iode supérieure aux autres opacifiants.

Quant aux essais sur l'opacifiant biliaire par voie intra-veineuse habituellement employé en France, le N adipyl bis (aminotriiodo 2-4-8 benzoate de Na) (Adipiodone, Biligrafine ou Intrabilix), il se montre un cholérétique équimoléculaire de l'ordre de 38 %, ce qui n'empêche pas ce produit de donner des concentrations biliaires plus élevées que celles des autres opacifiants : 2 % maximum pour une administration de 0,10 g/kg. Ces chiffres s'entendent en dehors de toute résorption aqueuse moléculaire.

VI. — Phase intestinale

Contrairement aux opacifiants absorbés *per os*, il n'existe pas pour le N adipyl histamino 3 triiodo 2-4-8 benzoate de Na, de cycle entéro-hépatique, ceci en raison de la taille des molécules (PONS [12]). De même, il n'existe pas de résorption vésiculaire du produit (PONS [12]).



VAISSEAUX - CŒUR
POUMONS - ANAPHYLAXIE



Réactions vasculaires, cardiovasculaires, cardiopulmonaires et générales aux produits organo-iodés hydrosolubles

Introduction

Au cours même d'une injection, il est banal d'entendre le patient se plaindre d'une douleur, plus ou moins vive, du bras, avec un maximum au creux axillaire, si l'on a injecté par la veine basilique ou la veine céphalique, de la jambe s'il s'agit d'une injection intra-artérielle.

Ces phénomènes sont généralement brefs. Ils sont souvent accompagnés d'une sensation de chaleur, parfois d'une rougeur de la face, de quelques éléments urticariens, prurigineux. La nausée n'est pas rarement ressentie. Un peu de toux, un éternuement se rencontrent de temps en temps, voire quelques lypothymies.

Ce sont là des incidents que tous les radiologistes connaissent bien et qui rapidement s'amendent.

Cependant il n'en va pas toujours ainsi et des accidents soudains, graves, dramatiques, mettant en jeu le pronostic fonctionnel et le pronostic vital, peuvent s'enchaîner aux incidents bénins.

Ainsi, sur 3.831.850 urographies, PENDERGRASS [1] rapporte 25 cas de morts immédiates au cours ou dans les minutes qui ont suivi l'injection.

PIZON [2] groupant toutes les statistiques, trouve une mort immédiate sur 122.000 examen et une mort retardée sur 210.779. Au total : 1 morts sur 77.286 examens. C'est que, passant le stade des petites manifestations décrites, une évolution dramatique va voir s'intriquer hypotension, œdème pulmonaire, anoxie, convulsions, qui entraîne le malade vers l'issue fatale, pas toujours évitée par la thérapeutique.

Les statistiques concernant les injections intra-artérielles montrent que cette voie expose aux mêmes dangers. MAC AFFEE [3], sur

15.354 angiopneumographies et aortographies, rapporte 96 complications mortelles dont 44 immédiates. CHALUT et FAURÉ [4], sur 983 injections intra-artérielles, citent 1 cas mortel immédiat.

Pour expliquer ces décès brutaux et dramatiques, deux théories s'affrontent : théorie allergique rapportant tout au conflit antigène-anticorps et à la libération de l'histamine ; théorie de l'irritation qui attribue ces morts brutales à une irritation du système neuro-végétatif.

Nous examinerons d'abord quelles sont les réactions et les lésions vasculaires que peut déterminer le produit de contraste. Suivant celui-ci, nous verrons son influence sur la circulation pulmonaire et l'arbre respiratoire, sur le cœur et la tension artérielle. Nous exposerons ensuite la théorie allergique et nous la confronterons avec la théorie de l'irritation.

I. - Action du produit de contraste sur les vaisseaux

Conséquences locales

Histologie et physiologie (Rappel)

A. — HISTOLOGIE

Artères et veines comportent, autour d'une lumière centrale, trois tuniques. Ce sont de dehors en dedans :

- l'adventice : formée de tissu conjonctif et de fibres élastiques ;
- la média, conjonctive, élastique et musculaire ;
- l'intima, identique pour tous les vaisseaux, artères, veines ou capillaires, formée par un épithélium aplati.

Les veines sont pauvres en fibres élastiques et musculaires. Les artères les plus grosses sont surtout élastiques et plus leur calibre diminue, plus elles sont riches en fibres musculaires.

Les capillaires enfin possèdent des fibres musculaires hélicoïdales (périthélium) enserrant l'endothélium.

B. — PHYSIOLOGIE

1) SYSTEME VASOCONSTRICTEUR

a) NERFS VASOCONSTRICTEURS :

Ce sont des rameaux sympathiques qui de la chaîne ganglionnaire para-vertébrale se joignent aux nerfs viscéraux (splanchniques) et rachidiens, et vont aux vaisseaux des viscères abdominaux, thoraciques et des membres.

b) CENTRES VASOCONSTRICTEURS :

Ils sont étagés tout le long de l'axe cérébro-spinal ; encéphalique, centre bulbaire de première importance, situé sur le plancher du quatrième ventricule au bord externe de l'aile grise ; médullaire : tractus *intermedio lateralis*.

c) MÉDIATEUR CHIMIQUE :

C'est la Noradrénaline. A ce propos, il convient de rappeler que la Médullo-surrénale est l'homologue d'un ganglion sympathique.

Schématiquement, la noradrénaline a une action constrictrice, hypertensive, cardioaccélératrice.

Ce système vasoconstricteur entretient un tonus permanent (PAROT).

2) SYSTEME VASODILATEUR

Les nerfs sont constitués par des fibres parasympathiques.

Le centre bulbaire se trouve également sur le plancher du quatrième ventricule.

Le médiateur chimique est l'acétylcholine dont l'hydrolyse (cholinestérase) est rapide et l'action brève et transitoire.

3) MISE EN JEU DE CENTRES

Il se fait par l'intermédiaire des nerfs vaso-sensibles. Ces nerfs sont à la fois barosensibles et chémosensibles. Nerfs vasosensibles et chimosensibles des vaisseaux des membres, des artères et veines viscérales (mésentérique, artère pulmonaire). Nerf de Hering du sinus carotidien et de Ludwig Cyon de la crosse de l'aorte. Les influx vont au centre cardiomodérateur et au centre vasomoteur.

La mise en jeu se fait encore par action du cortex, par action de la teneur en CO_2 et O_2 du sang et par son pH, sur le centre.

4) Citons :

a) Le rôle presseur, surtout capillaire, de la pitressine post-hypophysaire et celui de la rénine. Le rôle physiologique de ces hormones étant encore mal précisé.

b) Le rôle dilateur des déchets de la contraction musculaire : acide lactique, A.T.P.

c) L'existence du *réflexe d'Axone* : l'excitation des terminaisons cutanées d'un nerf sensitif (la racine médullaire postérieure étant sectionnée) provoque, par transmission antidromique de l'influx le long des collatérales de ce nerf, une vasodilatation considérable du territoire correspondant. Cette vasodilatation serait due à la libération d'histamine (PARROT [79]) par les terminaisons sensitives, comme la raie vasomotrice.

d) L'histamine sur le rôle de laquelle nous reviendrons.

Les traits communs, si marqués, des veines et des artères font que nous ne les séparerons pas dans la suite de cette étude.

II. — Action du produit de contraste sur les vaisseaux Conséquences

Fréquente est la douleur veineuse, si fréquente qu'il n'existe pas de statistique étendue la concernant. Pour notre part, nous l'avons notée six fois sur trente urographies intra-veineuses avec une fois, comme CALDOS [8] l'avait fait remarquer, une prédominance au creux axillaire.

De même, si l'aorte est insensible, la douleur dans les membres inférieurs, le long des trajets artériels, est banale au cours des artériographies des membres.

Faisant suite à cette douleur, peuvent apparaître des complications plus sérieuses. BERNARD [6], THOMAS [7], COLIEZ [15] rapportent des cas de phlébite avec un retentissement artériel (MOURLAN [9]) lors d'injection intra-veineuse de produit de contraste. De même, OLLIVIER et coll. [12] rapportent une gangrène des membres inférieurs après intra-veineuse, et ROBB et STEINBERG [16] ont noté 33 phlébites après angiocardiographie.

MAC AFFEE [5] cite un cas de gangrène viscérale par injection dans l'artère mésentérique inférieure. CHALUT et FAURÉ [4] apportent, sur 211 aortographies, l'ischémie d'un membre, une phlébite, une douleur durable du mollet. FERRAND [23], HECTOR [24], JOYEUX et BISCAYE [25] décrivent également chacun un cas de thrombose artérielle aiguë à la suite d'injection intra-artérielle.

Nous-mêmes avons rencontré cet accident chez une malade dont voici l'observation :

• *Madame C... Alice*, cinquante-trois ans

Hospitalisée le 22 février 1961 pour artérite bilatérale des membres inférieurs. Périmètre de marche 150 mètres. T.A. $19\frac{1}{2}$ - $7\frac{1}{2}$. Pouls 60. Il s'agit d'une artérite des deux jambes avec oscillations nulles au-dessous des genoux et début de gangrène des orteils.

Le 24 février 1961 :

A 11 heures, on procède à une artériographie bilatérale fémorale. Ponction à la base du scarpa. Injection de 25 cm³ de chaque côté sous 3 kg de pression. Injection simultanée.

Au moment de l'injection, douleur vive à droite.

A 13 heures :

- Violentes douleurs de la cuisse droite.
- Aspect cyanique de toute la face antérieure de cette cuisse.
- Membre froid.
- Sensibilité conservée et possibilité de mouvement des orteils.
- La fémorale droite n'est pas perçue, la fémorale gauche est battante faiblement.

Un traitement anticoagulant et antispasmodique est établi.

A 21 heures :

- Les douleurs sont moindres.
- La cyanose se limite en placard de coloration plus intense avec des zones ischémiques blanc-bleuâtres.
- La jambe droite n'est à ce moment pas plus froide que la gauche.

Le 26 février 1961 :

- Les douleurs ont diminué.
- Les mouvements sont faciles.
- Il existe un placard cyanotique violet foncé à la face antérieure de la cuisse droite de 8 - 10 cm.
- La sensibilité tactile et douloureuse est conservée sur tout le membre sauf à la partie centrale du placard cyanotique. Température : 38° C.

Le 28 février 1961 :

- Apparition d'un point de nécrose à la face extérieure de la cuisse droite, au centre du placard.
- Le centre du placard est anesthésique.
- Il existe des douleurs violentes spontanées. Température : 39° C.

Le 23 mars 1961 :

- Aspect d'escarre nettement limité à la face antérieure de la cuisse de 9 × 8 cm.

Le 25 mars 1961 :

- Elimination de l'escarre qui comprend toute la peau et le tissu sous-cutané jusqu'à l'aponévrose.
- La greffe est envisagée.

Artérielle ou veineuse, pour CALDOS [8] et LERICHE [13], pour CONTIADES et coll. [17], la douleur a une origine neurovégétative. Cette douleur, qui excède largement le temps de contact du produit avec l'endothélium vasculaire, serait due à l'excitation des terminaisons nerveuses par la substance organo-iodée cheminant au long du vaisseau et plus particulièrement des vaisseaux de petit calibre. LERICHE [13] pense que cette irritation entraîne par voie sympathique une réponse réflexe sensitivo-motrice génératrice d'un spasme plus ou moins prononcé. Cet auteur fait remarquer que les phlébographies sont toujours moins fines que les préparations anatomiques, et il attribue cette différence au spasme.

On n'a pas pu déterminer jusqu'à présent quelle partie de la molécule il fallait tenir pour responsable de ces accidents. PIZON [2], se basant sur des comparaisons, tend à considérer que c'est à la base qu'il conviendrait d'attribuer le spasme et non à l'acide. Il est certain de toutes façons que les sels de sodium sont moins irritants que les sels d'éthanolamine et que les sels de méthylglucamine le sont moins que ceux de sodium. De même, les produits tri ou hexa-iodés sont moins irritants que les di-iodés.

DESGREZ et coll. [80] ont montré, en introduisant intra-artériels successivement du chlorure de sodium 24 et du diiodométhane sulfonate de sodium, que ce n'était pas à l'hyperpression engendrée par l'injection qu'il fallait attribuer le spasme artériel. Il faut aussi considérer cependant que dans le cas d'une U.I.V., cette pression manuelle reste toujours faible. De même, bien plus que la concentration et l'hypertonie de la solution, c'est la dilution de celle-ci dans le sang circulant qui paraît jouer un rôle. Malheureusement, cette étude se heurtant à des difficultés techniques importantes et onéreuses, n'a jamais été menée à bien.

On peut remarquer toutefois que dans le cas d'une injection intra-veineuse poussée lentement à la main, il n'est guère possible que la solution puisse engendrer une hypertonie. La lenteur de l'injection assure la dilution prompte du produit et l'isotonie est bientôt assurée. De toutes façons, il ne faut pas oublier que statiquement 63 cm³ de sang seulement suffisent à assurer l'isotonie de 20 cm³ d'une solution d'Acétiodone à 30 % et 100 cm³ pour 20 cm³ de Vasurix 33.

AMBRUSTER et HEFKE [14], sur 300 examens pratiqués, se sont attachés à l'étude de l'influence de la durée d'injection d'un même produit en faisant varier celle-ci. Ils constatent une douleur d'autant plus fréquente et plus vive que la vitesse d'injection est plus faible. Ce serait donc avec la nature chimique du produit, le temps de contact avec l'endothélium qui jouerait le principal rôle.

Cette conclusion est corroborée par la clinique : lors de l'injection au pli du coude, il existe souvent un maximum douloureux au creux axillaire, là où le confluent axillo-huméral est parfois remplacé par un lacis veineux. Chez l'enfant, ce maximum se situe au niveau où l'artère croise la première côte.

D'autre part, lorsqu'en angiocardigraphie on injecte dans une veine dénudée avec 4 kg de pression sur la seringue, 80 cm³ de produit iodé jaillissant dans la veine sous une pression de 30 kg et une vitesse de 30 km/h (CAHEN [3]), il n'y a pas de douleur le long du trajet veineux. A noter que, dans ce cas, le produit n'est même pas dilué.

Mises à part les lésions que peut créer un jet aussi puissant et qui sortent du cadre de notre sujet, on peut conclure de ces diverses expérimentations et faits cliniques que pression et concentration ne jouent guère de rôle et qu'au contraire le temps de contact de la substance irritante et de l'endothélium en tient un capital.

Qu'advient-il maintenant si, le spasme se prolongeant, la durée de contact entre l'agent irritant et l'intima augmente ?

Expérimentalement, CALDOS [8], CONTIADES et coll. [17] ont montré qu'il était très difficile d'obtenir des lésions par contact prolongé endothélium - contraste, dans une veine saine. Bien plus, 40 % des veines ne réagissent aucunement et leur taille ne permet pas de préjuger des réactions.

De même, DEMEL et coll. [19], SCHMIDT [20] n'ont pas obtenu expérimentalement de lésions des artères ni des artérioles. CONTIADES et coll. [17] mettant en contact pendant quinze minutes un segment de fémorale et divers produits de contraste organo-iodés, n'ont pas observé de lésions histologiques, même quinze jours après l'expérience.

Pour que le produit de contraste lèse l'endothélium vasculaire, il faut que des lésions de cet endothélium existent préalablement (PIZON [2]). C'est malheureusement le cas des artéritiques...

Dans cette hypothèse, l'irritation va entraîner une endothélite. Plaquettes, fibrine, globules vont s'accumuler, comme toujours, au niveau de la lésion, ces phénomènes aboutissant à la phlébite qui peut se compliquer de thrombose.

CAMPI et ABEATICI [26] ont bien étudié le phénomène sur les artères du chien : l'ulcération de l'endothélium est suivie de sa dégénérescence, d'une transformation fibroblastique avec sclérose complète de l'artère.

Le rôle de l'état antérieur est donc considérable. De même celui du terrain : il est des malades, comme celui de SECRÉTAN [18], qui sont particulièrement « aptes » aux phlébites. Ce sujet souffrit, après une U.I.V., d'une thrombose brachiale. Celle-ci guérie, une injection de chlorure de sodium en détermine une autre au bras opposé. Cette seconde phlébite amendée, une troisième apparut à la jambe.

Les phénomènes vasomoteurs vont se traduire par des variations de pression dans les vaisseaux intéressés. STOER [21], CONTIADES et coll. [17] ont constaté qu'au niveau de l'artère, il y avait d'abord une hypertension brève et brusque (+ 40 mm Hg) suivie d'une chute (— 50 mm Hg) durable, avec stupeur motrice et disparition des oscillations (10 minutes). Le calibre de l'artère est rétréci à l'artériographie.

Au niveau de la veine, on constate d'abord une augmentation de la pression pendant une à deux minutes. Il y a ensuite dilatation, atonie.

Artérioles et veinules sont le siège d'une vaso-constriction importante. Les capillaires sont dilatés. On note la présence de microthrombi, passage d'éléments figurés du sang dans les tissus par diapédèse et passage de plasma par suite de la stase.

La contre-expérience avec du sérum physiologique ne montre qu'une élévation passagère de la tension sans autre phénomène [21, 17, 80].

En résumé, il y a donc :

- un spasme constrictor artériel, puis une paralysie artérielle ;
- une dilatation des capillaires ;
- une constriction des veinules et des artérioles ;
- au total, une stase avec diapédèse d'éléments figurés et passage de liquide vers les tissus.

DESPLATS et REBOUL [27] ont vérifié histologiquement sur un placard ecchymotique apparu à la suite d'une artériographie :

- la vasodilatation des capillaires ;
 - l'existence d'un œdème périvasculaire ;
 - des infiltrations d'histiocytes et de leucocytes, de globules rouges dans les tissus, où ils sont plus ou moins altérés ;
- ce qui dépeint, en somme, un infarctus.

Les diverses observations de LEVEUF [28], de LAMBRET [29], de DESPLATS [27], celles que nous avons citées au début de ce chapitre et celle que nous avons apportée, fournissent un schéma clinique superposable au schéma expérimental.

Il y a d'abord ischémie : le membre est froid, blanc, avec des taches violacées ; puis la stase et l'infarcissement amènent l'apparition de pétéchies et d'ecchymoses.

A l'intervention, on a pu vérifier sur le malade de LEVEUF [28] que les artères étaient non battantes, que la ponction artérielle ne ramenait rien et que les veines étaient gorgées de sang. L'observation de LAMBRET [29] précise en outre que le tissu sous-cutané est considérablement infiltré de sang dont les éléments figurés sont plus ou moins altérés.

Le produit de contraste a-t-il une action vasomotrice propre ? Cette action est-elle la seule qui intervienne ? Le sympathique vasoconstricteur, agissant par l'intermédiaire de la noradrénaline, on devrait, en employant des sympathicolytiques, pouvoir inverser cette action. Or, l'ergotamine et la yohimbine n'inversent pas le phénomène de vasoconstriction comme elles le devraient (CONTIADES [17]),

mais en diminuent seulement l'ampleur. L'aldéhyde formique qui empêche l'action des « amines », donc celle de la noradrénaline, donne le même résultat partiel. Il y a donc une action motrice propre du produit à laquelle se joint celle de la noradrénaline qui marque l'intervention du sympathique.

La vasodilatation peut-elle de même s'expliquer ? On a vu que l'excitation antidromique des terminaisons sensibles (réflexe d'Axone) libère de l'histamine. L'injection locale d'histamine produit une vasodilatation capillaire intense et une constriction très forte des artérioles et veinules. En même temps, la résistance capillaire est diminuée, d'où apparition d'œdème et infarctissement des tissus. Ce sont les lésions que nous avons vu se produire (Th. LEWIS [30]). D'autre part, TINEL et UNGAR [31], se fondant sur le fait bien connu que l'histamine provoque la sécrétion gastrique chez le chien soumis à l'action de l'atropine, concluent que le diiodométhane sulfonate de Na ou diméthiodal sodique ou « Ténébryl », ayant la même action chez le chien et chez l'homme, provoque la libération d'histamine. De fait, cet effet est inhibé par l'aldéhyde formique.

Cependant, cet effet n'est pas retrouvé avec la diiodopyridone N acétate de diéthanolamine (Diodone) ni avec la N méthyl diiodo 3-5 pyridone 4 dicarboxylate de Na 2-6 (Urosélectan), mais cela tient peut-être au fait que l'histamine serait libérée en plus faible quantité par ces produits. Ce qui compte, c'est que le produit de contraste peut libérer de l'histamine, sans doute par excitation des terminaisons nerveuses sensibles.

Au total, le produit peut entraîner par lui-même un spasme vasculaire que renforce la présence de noradrénaline, médiateur chimique du sympathique ; peut produire une vasodilatation en libérant de l'histamine, dont nous rappellerons plus loin l'importance dans les phénomènes de choc. Enfin, ce sont les vaisseaux présentant des lésions antérieures qui exposent à des accidents, les vaisseaux sains ne réagissant pas expérimentalement. La partie de la molécule responsable des accidents n'a pas encore été découverte en toute certitude.

III. — Action du produit de contraste sur le cœur la tension artérielle la circulation pulmonaire sanguine et aérienne

A. — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1) LE CŒUR

Histologie : le muscle cardiaque est un muscle strié de structure réticulée dont toutes les fibres sont anastomosées les unes aux autres (syncytium).

Physiologie : les mouvements du cœur sont réglés par un système autonome (tissu nodal) et par le jeu du sympathique et du parasympathique.

a) SYSTÈME AUTONOME

Il est formé par le tissu nodal, constitué de fibres à protoplasme très développé et contenant peu de fibrilles. C'est le tissu conducteur du cœur.

On lui décrit :

- le nœud primordial ou sinusal de Keith et Flack, situé au niveau du sinus veineux d'abouchement de la veine cave supérieur. C'est de ce nœud que part la commande de contraction qui gagne ensuite le
- nœud septal d'Aschoff Tawara placé dans la cloison interauriculaire et d'où naît
- le faisceau de Hiss qui va de l'oreillette aux ventricules et leur transmet l'impulsion.

b) SYSTÈME NERVEUX EXTRA-CARDIAQUE

Il permet l'adaptation du cœur à l'effort.

Il existe un centre *cardiomodérateur* situé dans le quatrième ventricule et dont les voies centripètes gagnent le cœur avec le pneumogastrique (X). Il est en connexion avec les centres vasomoteur et respiratoire.

Le système modérateur est donc parasympathique, son médiateur chimique est l'acétylcholine.

D'autre part, des *fibres sympathiques* nées de C₁ à D₅ et passant par le ganglion cervical inférieur et le ganglion étoilé vont au cœur. Le médiateur chimique du sympathique augmente la puissance de la contraction, accélère le rythme, diminue l'excitabilité cardiaque.

c) MISE EN JEU DU SYSTÈME EXTRA-CARDIAQUE

Nerfs sensibles :

- Nerf de Ludwig-Cyon, de la crosse de l'aorte dont les fibres vont au centre cardiomodérateur et au centre vasomoteur. Il est chémo et barorécepteur.
- Nerf de Hering du sinus carotidien. Mêmes connexions, même mise en action.

Citons encore :

- Zone réflexogène de l'artère pulmonaire, de l'artère mésentérique, chémorécepteurs des membres.
- Zone sensible du cul-de-sac jugulaire — récepteurs bronchiques.
- Une place à part doit être réservée au réflexe de Bainbridge qui a sa source dans l'oreillette droite et se traduit par une réponse cardio-accélétratrice lorsque la pression augmente dans l'oreillette droite.

2) LA REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

Trois facteurs la régissent :

- la masse sanguine ;
- le cœur ;
- les vaisseaux.

a) LA MASSE SANGUINE

Toute variation de cette masse est susceptible de faire varier la pression sanguine, soit qu'il y ait déperdition externe (hémorragie), soit déperdition interne vers les tissus interstitiels ou accumulation dans les capillaires dilatés (choc).

La désoxycorticostérone du cortex surrénal règle, pour une part, par le jeu des électrolytes, l'équilibre entre liquide circulant et liquide interstitiel.

b) LE RYTHME CARDIAQUE

L'hypertension entraîne la bradycardie, l'hypotension, la tachycardie. Nous avons vu les systèmes cardio-accélérateur et cardio-modérateur.

c) LES FACTEURS VASCULAIRES

Nous avons vu plus haut l'histologie et quels agents influaient sur la motricité vasculaire.

Insistons seulement sur le rôle de la vasodilatation capillaire qui, lorsqu'elle est importante, entraîne une soustraction considérable de liquide circulant et un effondrement tensionnel.

Inversement, leur constriction, par l'obstacle qu'il crée, entraîne l'hypertension.

3) POUMONS

Nous ne retiendrons que quelques éléments d'histologie et de physiologie qui concernent directement notre sujet.

a) Le système circulatoire pulmonaire présente deux particularités importantes pour nous :

- les artères pulmonaires ont de véritables sphincters discontinus ;
- les veinules pulmonaires ont des formations musculaires étendues qui vont du cœur gauche au hile. C'est le « tissu musculaire péri-veineux » ou « cœur intra-pulmonaire ».

b) Les bronchioles ont un système musculaire formé par le sphincter allongé de Resseissen, d'où des fibres s'étendent jusqu'aux alvéoles.

c) Le parasympathique (pneumogastrique) est bronchoconstricteur et bronchosécréteur ; le sympathique bronchodilatateur.

La mise en jeu peut être soit :

- endopulmonaire : corps étranger ;
- réflexe à point de départ aortique ou cardiaque (pseudo-asthme) ;
- à point de départ périphérique : asthme nasal.

d) Le centre respiratoire situé dans le quatrième ventricule est en relation avec les centres :

- cardiomodérateur ;
- vasomoteur ;
- thermorégulateur ;
- de la déglutition.

L'atteinte de ce dernier centre peut être considérée comme un symptôme d'alarme.

Le centre est mis en jeu :

- par la teneur du sang en CO_2 , en O_2 ;
- par le pH du sang ;
- par le pneumogastrique qui amène au bulbe les incitations mécaniques et chimiques ;

- par les chémo et barorécepteurs de la crosse de l'aorte et du sinus carotidien ;
- par les nerfs sensibles de la peau : il suffit en effet de mettre à nu un nerf cutané sensitif et d'exciter son bout central : on peut obtenir une *apnée* ;
- par le cortex enfin.

e) Le poumon joue, en outre, un rôle important dans la fixation des graisses, la lipodiérèse, le catabolisme azoté. Le tissu pulmonaire est si riche en héparine qu'on en extrait celle-ci industriellement.

B. — FORMES CLINIQUES

CIRCONSTANCE D'APPARITION ET MODALITÉS FRÉQUENCE DES ACCIDENTS IMMÉDIATS

Avec les perturbations du système cœur-poumon, avec les conséquences qu'elles entraînent sur la pression artérielle et l'action que celle-ci, à son tour, a sur le système cardiopulmonaire, nous abordons le chapitre de ces grands accidents redoutables, d'apparition brutale, dont l'évolution fulgurante vers l'aggravation met en jeu le pronostic vital.

1) Cliniquement, que sont ces accidents ? Ces accidents sont faits de l'intrication de manifestations cardiovasculaires, pulmonaires, digestives et nerveuses sévères auxquelles se joignent des éléments évocateurs de l'anaphylaxie. Artificiellement, pour la commodité de l'analyse et de l'exposé, on peut isoler ces divers éléments qui, d'ailleurs, selon que l'un ou l'autre domine, permettent de reconnaître les formes cliniques.

a) FORME PULMONAIRE

Il y a d'abord une gêne laryngée, un peu de toux, puis dyspnée avec polypnée extrême, cyanose et hypersécrétion bronchique, marée de râles et expectoration mousseuse de l'œdème aigu pulmonaire.

b) FORME CARDIOVASCULAIRE

Sensation de constriction rétrosternale, crise d'angine de poitrine ou même infarctus (WILLIAM et coll. [33]). La T.A. s'effondre, le pouls file, le malade est pâle, inondé d'une transpiration profuse : c'est le collapsus. L'arrêt cardiaque brutal peut se voir.

c) FORME ANAPHYLACTIQUE

Au tableau de collapsus brutal se joignent : œdème de Quinke, œdème viséral (larynx), éruptions urticariennes prurigineuses, ecchymoses, pétéchies. Biologiquement : hémococoncentration et hypocoagulabilité.

d) FORMES NERVEUSES

Ces formes qui sortent du cadre de notre sujet et où l'on trouve : céphalée, vomissements, hyperthermie, convulsions, comas, mono, para ou hémiplégie.

Nous avons déjà signalé que l'atteinte du centre du vomissement précédait de peu celle du centre respiratoire. Ce fait n'a rien de singulier : il en est ainsi dans toutes les affections qui atteignent le bulbe : diphtérie, polio, méningites, intoxications. Les cliniciens connaissent bien l'importance de ce signe.

2) Quelles lésions constate-t-on à l'autopsie ? Ces lésions sont toujours les mêmes (PENDERGRASS, MAC AFFEE, PIZON). On constate toujours :

— congestion pulmonaire avec plages d'infarctissement, envahissement œdémateux des bronches et des alvéoles, stase capillaire, suffusion sanguine, œdème et infarctissement de tous les viscères et, pour le rein, néphrite glomérulaire.

La conséquence de la fuite plasmatique est l'hémococoncentration. La diminution du volume circulant est encore accentuée par la stase capillaire hépatique, particulièrement marquée (PIZON [2]).

En somme, ce qui caractérise toutes les lésions, c'est la fuite plasmatique et sanguine vers les tissus, c'est la stase, c'est l'infarctissement des tissus : ce que nous avons vu précédemment au stade local.

3) Quand ces accidents dramatiques surviennent-ils ?

Examinant les statistiques de PENDERGRASS et coll. [1] et les siennes propres, PIZON [2] constate que pour l'U.I.V. :

- 8 accidents sont survenus à la fin de l'injection ;
- 8 autres dans les deux ou trois minutes qui ont suivi celle-ci ;
- 7 entre trois et cinq minutes et enfin 4 entre cinq et vingt minutes.

4) Le peu d'influence de la dose injectée a été également constatée :

— un mort avec des quantités de 7 cm³, de 5 cm³, de 3 cm³ et même de *un seul centimètre cube*, 2 morts avec 2 et aussi 18 cm³, 3 morts avec 10 cm³.

5) La rapidité de l'injection ne semble pas jouer non plus : la fréquence des accidents est la même qu'on injecte entre une ou quatre minutes (PENDERGRASS [34]) : injection en moins de soixante-deux secondes : 11 morts ; injection en une à quatre minutes : 13 morts.

6) Quelle est la fréquence de ces accidents ?

1) U.I.V.

a) PENDERGRASS, sur 3.831.850 U.I.V., rapporte 25 morts immédiates :

- 1 forme anaphylactique ;
- 2 formes cardiaques ;
- 4 formes indéterminées ;
- 6 formes nerveuses ;
- 10 formes pulmonaires.

Dans sa statistique de 1958 [34] (4.000 cas), la mort subite est survenue dans 8,6 cas sur 1 million.

b) PIZON [2], confrontant les diverses statistiques, soit 4.633.850 examens, conclut qu'il y a une mort immédiate sur 122.000 examens, soit 0,008 % (1 mort au total sur 77.286 examens).

2) AORTOGRAPHIES

a) MAC AFFEE [5], sur 13.207 aortographies, relève 13 complications cardiovasculaires dont 5 mortelles, soit 0,03 %.

b) CHALUT et FAURÉ [4] ne déplorent qu'une mort immédiate sur 983 examens.

c) TULOUP [32], sur 2.100 aortographies, compte 9 accidents cardiopulmonaires immédiats mortels, soit 0,7 % (1,5 % de décès totaux).

3) ANGIOCARDIOGRAPHIES

TULOUP [32] dénombre sur 15.354 angiocardiographies 44 cas de morts immédiates par complications cardiopulmonaires (96 complications mortelles au total, soit 0,62 %), ce qui représente au total 0,25 % d'accidents mortels immédiats.

C. — RÉACTIONS CARDIAQUES ET TENSIONNELLES AUX PRODUITS DE CONTRASTE

Quatre voies d'étude s'offrent, qui correspondent aux quatre moyens d'exploration les plus usuels.

— Par injection intra-veineuse sous forte pression et avec un maximum de rapidité, comme dans l'angiocardiographie : injecté au pli du coude sous 3 kg de pression, l'embol opaque de 60 cm³ atteint :

- la V.C.S. en 1 seconde ;
- le cœur droit en 3 à 5 secondes ;
- l'oreillette gauche en 6 à 8 secondes.

— Par injection au moyen d'un cathéter poussé dans les cavités cardiaques.

— Par injection intra-veineuse lente, sous faible pression comme dans l'U.I.V. : les délais sont plus longs que dans le premier cas, la dilution du produit assurée, les quantités utilisées plus faibles.

— Par injection intra-artérielle où il y aura brassage et dilution dans toute la grande circulation avant que le cœur ne soit atteint.

Ces deux derniers modes d'examen donnent cependant lieu, nous l'avons vu, à des accidents immédiats, ce qui pose le problème d'une action réflexe ou d'une pathogénie d'ordre allergique avec beaucoup plus d'acuité que dans les deux premiers cas.

a) VARIATION DE LA PRESSION INTRA-CARDIAQUE

La variation de la pression intra-cardiaque au cours d'injection rapide dans le cœur droit a été étudiée expérimentalement chez le chien par NORDENSTROM [36] :

— Dans une première série d'expériences, il injecte par voie veineuse en une demi à une seconde jusqu'à 50 cm³.

Il n'observe pas de variation de pression dans le cœur droit et la V.C.S.

- Dans la seconde série d'expériences, un cathéter est introduit :
 - dans l'oreillette gauche : l'injection détermine une élévation de pression de 1 à 2 mm de mercure ;
 - dans le ventricule droit : la pression systolique augmente de 20 à 30 %, tandis que baisse la pression diastolique dans la même proportion ; quelques extrasystoles se produisent.

b) INJECTION RAPIDE

L'injection rapide de produit de contraste a été étudiée expérimentalement sur le chien par ALVIN et coll. [37]. Ils injectent 20 cm³ de diotraste de 35 à 70 secondes, de façon aussi brutale que possible.

- Dès la première seconde, les chiffres tensionnels maxima et minima s'élèvent.
- Le complexe QRS à l'E.C.G. s'amplifie.
- Vers la dixième seconde qui suit l'injection, le pouls ralentit, la T.A. maxima baisse.
- La pression artérielle revient à la normale à la quatrième seconde, le pouls en trois minutes.

ADMUNDSEN [38] et MULLER ont montré chez l'homme les effets de l'injection au cours de l'A.C.G., sur la T.A. et le rythme cardiaque :

- dix secondes après l'injection, se produit une chute, inconstante, de la T.A., qui est de l'ordre de 8 mm de mercure ;
- vingt secondes après, chute de la pression artérielle de 4 à 20 mm de mercure, qui progressivement baisse de 30 à 40 mm de mercure ;
- soixante secondes après injection, retour à la normale.

Il y a d'abord une légère bradycardie, puis une légère tachycardie dix à vingt secondes après l'injection.

HORGER, ROTTER et coll. [39], chez 16 sujets, ont réalisé 21 injections pour A.C.G. et relevé les électrocardiogrammes au cours de l'examen :

- 20 fois le rythme cardiaque a été accéléré ;
- 1 fois le rythme cardiaque a été ralenti ;
- on note 19 extrasystoles ventriculaires ;
- T diminue d'amplitude et peut même s'inverser progressivement ;
- 11 fois ST a été abaissé.

Les variations apparaissent de sept à dix secondes après l'injection, ce qui correspond au délai nécessaire pour que l'opacifiant atteigne les coronaires. Le retour à la normale se fait en quelques minutes.

Les auteurs concluent qu'il y a spasme des coronaires et anoxie passagère du myocarde. Chez un sujet au myocarde défaillant, aux coronaires insuffisantes, un tel spasme peut évidemment être lourd de conséquences. ROBB [40] rapporte ainsi un cas de spasme coronaire dû au produit de contraste et qui a entraîné la mort par infarctus et fibrillation.

ADMUNDSEN [38] a étudié les modifications de la T.A. et du rythme après aortographie :

- Il y a d'abord augmentation légère et passagère de la T.A.
- Vingt secondes après injection, une baisse de 17 à 43 mm de mercure.
- Bradycardie légère.
- Le retour à la normale se fait en une minute.

L'auteur note que les triodés ont le même effet, mais moindre. Les modifications sont les mêmes après artériographie.

DETERNIG [41] fait les mêmes constatations avec l'enregistrement continu ; il y a une hypotension brève, puis une bradycardie dues à l'action du produit de contraste.

DOTTER et coll. [42] arrivent aux mêmes conclusions.

La voie rétrograde pour l'aortographie thoracique a été statistiquement étudiée par ABRAMS [43] qui, la comparant aux autres méthodes, conclut que cette façon de procéder doit être rejetée comme trop dangereuse : 39 décès sur 1.709 examens.

CHALUT et FAURÉ [4], sur l'étude de leurs 211 observations d'aortographies, concluent que dans l'apparition des accidents : les âges les plus dangereux se situent avant dix ans, après quarante ans, mettent en évidence que 59 % des accidents se sont produits chez des hypertendus et que sur 18 accidents, il y avait 15 hypertendus. Ils ont relevé 2 morts sur 24 sujets souffrant d'insuffisance cardiaque. DOTTER et JACKSON [44], sur 6.284 examens, ont noté 26 morts. 21 fois, il s'agissait de sujets porteurs de cardiopathies congénitales.

L'injection intra-veineuse lente expose aux mêmes accidents. Nous avons déjà donné les statistiques et nous rappelons qu'il s'est produit des décès avec 1 cm³ de produit, et COOMBES [45] a donné une observation d'une mort due à un simple « test à l'iode » !

Nous avons vu que, dans toutes les expérimentations relevées, les modifications de la tension, la bradycardie se retrouvaient. On voit comment le spasme des coronaires et ses évidentes conséquences, joint à l'exagération des manifestations citées, vont pouvoir entraîner la défaillance, voire l'arrêt cardiaque.

Quels sont, mis à part le spasme coronarien qui semble dû à une irritation directe, les mécanismes en jeu au cours de ces modifications ?

Le produit peut irriter la zone sensible du cul-de-sac jugulaire. On sait que l'irritation de cette zone peut expérimentalement provoquer l'arrêt cardiaque (LERICHE [13]).

Le passage au niveau des chémorécepteurs de la crosse aortique et du sinus carotidien va de même mettre en jeu le centre cardio-modérateur, d'où bradycardie, voire arrêt cardiaque.

La substance de contraste, arrivant dans la petite circulation, peut déterminer une irritation bronchique capable, comme l'expérience le prouve, de provoquer par voie réflexe un arrêt cardiaque.

Enfin, il faut tenir compte des facteurs mécaniques : SCEBAT et LENÈGRE [46] ont montré qu'une hypertension de l'ordre de 30 % dans l'artère pulmonaire (et nous verrons avec les réactions pulmonaires le mécanisme de cette hypertension) déréglait le rapport de débit entre le cœur droit et le cœur gauche, et inhibait le réflexe régulateur de Bainbridge, d'où vrai risque de désamorçage de la pompe cardiaque.

ROBB [40] estime que le coup de bélier, consécutif à une élévation brutale de la pression (nous avons vu qu'elle se produisait) ou bien à la brutale levée d'un spasme périphérique, est susceptible d'entraîner une insuffisance ventriculaire gauche qui déclenche un œdème pulmonaire aggravant par interaction l'insuffisance cardiaque.

Enfin, TULOUP [32] évoque la possibilité d'irritation directe des centres eux-mêmes.

Ce même auteur et PIZON [2], se fondant sur les pièces de nécropsie, insistent sur le rôle de la distension des capillaires viscéraux et surtout hépatiques qui réduit la masse sanguine et la circulation de retour, joignant ainsi leur action à celle de la défaillance cardiaque au cours du collapsus des grands accidents.

D. — RÉACTIONS PULMONAIRES

1) FORME CLINIQUE

La forme clinique respiratoire ou pulmonaire des grands accidents est, rappelons-le, marquée par : quelquefois un vomissement, une sensation d'irritation laryngée aussitôt suivie par l'apparition :

— d'une *dyspnée* à type de *polypnée*, le rythme pouvant atteindre 60 par minute. L'apparition d'inspiration profonde est de sombre pronostic ;

- *des râles*, envahissant les deux champs pulmonaires, qui traduisent :
- *l'encombrement pulmonaire* ;
- *la toux ramène une expectoration* mousseuse, saumonée, parfois sanglante, c'est le tableau de :
- *l'œdème aigu pulmonaire* ;
- en un instant, le malade s'est *cyanosé* et l'évolution effroyablement rapide met en jeu le pronostic vital, commandant la thérapeutique d'urgence, pas toujours suffisante malheureusement ;
- parfois, une *apnée brutale* ou un *arrêt cardiaque* viennent encore écourter le déroulement fulgurant de l'accident.

Il convient de bien préciser que c'est tout à fait artificiellement que l'on isole ces accidents pulmonaires de l'ensemble du syndrome et en particulier des accidents cardiaques. L'intrication est en effet complète : une défaillance ventriculaire gauche peut entraîner l'O.A.P., une hypertension pulmonaire amènera la défaillance du cœur droit, une irritation bronchique pourra déterminer un arrêt cardiaque. La plupart des auteurs décrivent d'ailleurs ces accidents sous la rubrique « cardiovasculaire ».

2) HISTOLOGIQUEMENT

Il y a envahissement des alvéoles par le plasma, plage d'hémorragies diapédétiques, foyers d'infarcissement, microthrombi capillaires.

3) QUEL EST LE MECANISME DE CES TROUBLES ?

L'aorte est, nous l'avons vu précédemment, peu sensible au produit de contraste, même très concentré. Si l'on admet avec PIZON [2], LERICHE [13], CONTIADES et coll. [17], PENDERGRASS [1] qu'il peut s'agir au départ d'un réflexe d'irritation, il faut donc situer l'origine de celui-ci entre le point de ponction et l'aorte, exclue.

a) Dès que l'aiguille a passé la peau, on s'expose déjà à des accidents réflexes chez des sujets hyperexcitables. On connaît bien les syncopes lors des prises de sang. De même, on sait qu'expérimentalement l'excitation du bout central d'un nerf sensitif cutané détermine une bradypnée et, si cette excitation est forte, une apnée.

b) La paroi vasculaire franchie, le produit injecté, nous retrouvons le domaine des accidents vasculaires que nous avons précédemment décrits. Nous avons dit quel rôle essentiel était joué par le temps de contact entre la solution et l'endothélium dans l'apparition

du spasme (AMBRUSTER [14]). Or, ce spasme vasculaire, comme nous l'avons vu, est dû à un réflexe d'irritation qui a son point de départ dans l'excitation des terminaisons nerveuses centripètes de l'endothélium. Cette irritation, par voie réflexe, entraîne une réponse vasomotrice étendue (LERICHE [13]). Chez un individu à équilibre neurovégétatif instable, le réflexe pourrait s'amplifier et être renforcé par d'autres réflexes et par des réflexes d'axones, déclenchés de proche en proche et réagissant les uns sur les autres. La brusque variation de la pression artérielle consécutive à l'irritation spasmatique ou à la levée du spasme périphérique peut (AUBRY et coll. [47]) entraîner une défaillance ventriculaire gauche avec O.A.P.

c) Si l'on considère encore le rôle du temps de contact endothélium - solution, la petite circulation apparaît privilégiée : les fines divisions des vaisseaux pulmonaires, richement innervés, augmentent la durée de contact. L'angiographie montre que le temps pulmonaire est plus long que le temps d'injection. La durée de ce temps peut encore être augmentée par un obstacle sur la petite circulation.

Cliniquement, MAC AFFEE remarque que les accidents sont plus fréquents chez les hypertendus pulmonaires, les sténoses pulmonaires. Sur 8 décès par A.C.G., il y avait 8 cardiopathies congénitales. CHALUT et FAURÉ [4] notent que 59 % des accidents se sont produits chez des hypertendus. DOTTER et JACKSON, sur 26 morts [44], comptent 21 porteurs de cardiopathies congénitales.

— Expérimentalement, si l'on injecte un produit iodé dans l'*oreillette gauche* d'un chat, à la dose de 1 cm³ par kg de poids, on ne provoque pas d'apnée, alors que l'introduction *intra-veineuse* de la même dose la fait apparaître (TULOUP [32], PIZON [2]).

Ainsi, l'irritation des vaisseaux pulmonaires provoque une constriction des artérioles et veinules (on a rappelé la musculature exceptionnelle des veinules pulmonaires), la distension des capillaires. Il y a blocage de la petite circulation et passage de liquide sanguin dans les alvéoles.

Simultanément (PIZON [2]), par irritation du plexus pulmonaire, il y a constriction bronchiolaire (comme on en voit dans l'infarctus) qui peut s'étendre à tout un poumon et même aux deux.

L'irritation bronchique, à son tour, retentit sur le cœur : une hypertension brutale de l'ordre de 30 % dans les cavités droites, suffit à dérégler l'équilibre des débits cœur droit - cœur gauche (SCEBAT, LENÈGRE [46]). L'irritation des chémorécepteurs peut amener une bradycardie. La défaillance cardiaque viendra donc contribuer à l'œdème aigu pulmonaire, sans compter que l'irritation bronchique peut entraîner l'arrêt cardiaque.

L'encombrement alvéolaire, le blocage de la petite circulation diminue l'oxygénation sanguine. Le déficit en oxygène stimule le centre respiratoire et entraîne la polypnée. Le manque d'oxygène s'aggravant, l'anoxie des centres nerveux détermine des convulsions qui sont suivies de près par le coma.

Au total, favorisé par le temps de contact avec les terminaisons nerveuses de l'endothélium, par le mauvais état antérieur des vaisseaux, du cœur ou du système pulmonaire, un spasme réflexe surviendrait qui s'amplifierait de proche en proche (LERICHE [13], NORDENSTRÖM [36], HORGER, DOTTER et coll. [39], DOTTER, JACKSON [44]). Les différents tenants de la théorie ont pu obtenir la reproduction de certains phénomènes observés en clinique lors des grands accidents, mais ce fut toujours avec des doses très considérables, introduites brutalement dans le cœur droit, ou par des stimulations fortes des terminaisons nerveuses du plexus pulmonaire par exemple.

Toutefois, on voit mal ce qu'est exactement cette « amplification de proche en proche » d'un réflexe vasomoteur initial. Comment s'effectue-t-elle ? Nous savons que l'influx nerveux est transmis par des agents chimiques : adrénaline, acétylcholine, histamine. Une de ces substances serait-elle libérée, qui serait dès lors la véritable responsable des multiples phénomènes qui constituent les grands accidents ? Car la théorie mécaniciste de l'irritation, outre cette amplification aux mécanismes obscurs, est incapable de reproduire simultanément toutes les manifestations communément associées lors des grands accidents. Chaque expérimentateur a pu reproduire un ou deux des symptômes observés. Chacun des expérimentateurs a bien trouvé des éléments de la vérité, mais il manque le principe qui les ordonnerait en un tout cohérent et exhaustif.

FORME ANAPHYLACTIQUE

I. — CLINIQUE

a) FORME BÉNIGNE :

Se manifeste par :

- un malaise général ;
- quelques éléments variés, urticariens, prurigineux ;
- parfois un étournement.

b) FORMES GRAVES :

Soudaine, immédiatement alarmante, elle est marquée par :

- œdème de Quinke ;
- œdème de la glotte ;
- urticaire géant généralisé ;
- pétéchies ;
- collapsus circulatoire ;

et au laboratoire :

- hémococoncentration ;
- hypocoagulabilité ;
- thrombocytopénie ;
- leucopénie (PENDERGRASS [34]).

c) Tous ces troubles s'intriquent lors des grands accidents avec des phénomènes cardio-pulmonaires.

II. — QUELLE EST LA FRÉQUENCE DE CES MANIFESTATIONS ?

- HUEBERT [48] cite 3 accidents sur 400 examens.
- NATTERMAN et ROBIN [50] : 86 accidents sur 1.675 examens.
- CHALUT et FAURÉ [4] : un cas mortel sur 981 examens.
- PENDERGRASS [34] : 15 cas mineurs et 5 cas mortels.

— ALYEA et HAINES [49] concluent leur étude sur la sensibilité au diodraste en affirmant que les 2/3 des allergiques font des accidents lors des examens (440 observations).

— SANDSTRÖM [53] apporte 8.897 observations sur lesquelles il compte 2 chocs et 8 rashes.

Pour notre part, sur 30 malades, nous avons relevé :

- 2 fois une vive rougeur de la face ;
- 3 fois du prurit de la face et du thorax ;
- 4 fois une éruption de la face et du thorax.

— III —

Mais, à tous ces cas où les manifestations cliniques et la soudaineté de leur apparition évoquent si fortement l'allergie, ne conviendrait-il pas d'ajouter ceux, non moins soudains, où les manifestations viscérales graves dominent, manifestations viscérales que le choc anaphylactique peut reproduire ? C'est-à-dire :

- polypnée et bronchospasme ;
- œdème aigu pulmonaire ;
- troubles du rythme, défaillance cardiaque ;
- vaso-dilatation capillaire et stases viscérales ;
- collapsus.

Ces formes viscérales n'ont pas été classées sous la rubrique « anaphylaxie » parce que les symptômes dominants peuvent être interprétés de différentes façons. Certes, les mécanismes réflexes à points de départ vasculaires, pulmonaires, l'irritation des chémorécepteurs, le spasme coronarien peuvent reproduire la plupart des manifestations des grands accidents.

Il n'en reste pas moins surprenant qu'un seul centimètre cube de produit de contraste (PIZON [2]) puisse déclencher une telle tempête réflexe. Cet effet est d'autant plus étonnant que cet unique centimètre cube, dilué au minimum dans 5.000 cm³, n'atteint les zones les plus critiques (cœur droit, petite circulation, zones chémoréceptrices de la crosse aortique et du sinus carotidien) qu'avec une concentration infime.

Cette concentration infime ne semble guère pouvoir suffire à irriter si catastrophiquement les zones réflexes, d'autant plus qu'il s'agit de produits peu toxiques par eux-mêmes.

C'est pourquoi dès 1931, HORSTER [51] évoque la nature anaphylactique des troubles. HULTBORN [52], HOLSSON [54], NATTER-

MAN [50], DOLAN [55], ARCHER [56], ALYEA et HAINES [49], HUEBERT [48] se rallient à l'étiologie allergique. PENDERGRASS [34] incline plutôt vers la théorie irritative, mais conseille de s'abstenir chez les allergiques de tout examen avec les organo-iodés. PIZON [2], TULOUP [32] sont partisans de la théorie irritative. CREPEA [57] ne pense pas qu'il s'agisse d'allergie, et SANDSTRÖM [53] rejette tout à fait cette idée.

Avant de poursuivre plus avant la discussion ainsi amorcée et pour essayer de préciser mieux le problème, nous rappellerons brièvement ce qu'est l'allergie, quels en sont les mécanismes.

Nous ferons ensuite le bilan des arguments favorables et défavorables à la théorie anaphylactique et nous essaierons de tirer quelques conclusions pratiques.

L'ALLERGIE — L'HISTAMINE

I. — DÉFINITION

« L'anaphylaxie est l'état d'un organisme vivant qui, sensibilisé par l'introduction d'une substance, est susceptible de réagir violemment à l'introduction d'une nouvelle dose, même minime, de cette substance. » (PASTEUR VALLERY-RADOT [58].)

« La gravité de la réaction dépend du degré de sensibilisation de l'animal et non des propriétés toxiques de la substance étrangère. » (BACQ [59].)

« L'allergie est l'état d'un individu qui, sensibilisé à une substance, y réagit ultérieurement d'une façon anormale. » (PASTEUR VALLERY-RADOT [60].)

L'anaphylaxie est donc une modalité de l'allergie.

L'allergie, réaction qualitative, est indépendante de la quantité de substance introduite. On la distingue aussi nettement de l'hyperergie, réaction quantitative : pour une dose d'une substance qu'un sujet ordinaire supporte, un sujet hyperergique présentera les symptômes de l'intoxication particulière à la substance considérée. Au-dessous d'une certaine quantité, il n'y aura plus de trouble.

Si l'on prend le cas de l'anaphylaxie, qui nous concerne plus particulièrement, il convient d'insister sur le fait que :

— Entre l'injection première sensibilisante et l'injection déchaînante, il faut un certain délai qui va de quelques heures à plusieurs semaines. Pendant la période de latence, les injections sont sans effet.

— L'injection déchaînante est spécifique, elle doit être de même nature que l'injection sensibilisante.

— Le choc est immédiat et foudroyant.

— Après le choc, un certain délai est nécessaire pour que l'injection soit à nouveau sensibilisante.

II. — MÉCANISME

Le choc anaphylactique s'explique par le conflit antigène-anticorps qui libère de l'histamine et peut-être aussi d'autres substances (BACQ [59], LAGRUE [61] comme la Sérotonine.

a) ON APPELLE ANTIGÈNE LA SUBSTANCE SENSIBILISANTE

On distingue actuellement deux sortes d'antigènes (WOLFROMM et coll. [62]) :

Les allergènes :

Le plus souvent, ce sont des substances de poids moléculaire élevé :

- protéine ;
- polysaccharide.

Les haptènes :

Ce sont des substances simples qui, en s'unissant avec une molécule protidique, constituent un antigène :

- cristalloïde, iode ;
- formaldéhyde ;
- acides aromatiques ;
- sulfamides, vernis à ongle ;
- acide acétyl salicylique, etc.

GAVOSTO et FICQ [63 et 64] ont suivi la destinée dans l'organisme d'antigènes marqués par un isotope radioactif. Les antigènes vont se fixer au niveau des cellules du système réticulo-endothélial et notamment :

- cellules de Küppfer du foie ;
- pulpe splénique.

Dans le délai qui correspond à la formation des anticorps correspondants, il disparaît du sang circulant : il est capté par les anticorps correspondants.

b) ON APPELLE ANTICORPS DES PRODUITS FORMÉS PAR L'ORGANISME A LA SUITE DE LA PÉNÉTRATION DANS L'ORGANISME DE L'ANTIGÈNE (PUR [60, 58])

On a mis en évidence dans le sérum sanguin, des protéines spéciales du type des globulines qui ont la propriété de se combiner spécifiquement avec l'antigène pour le neutraliser.

Ce sont des substances non irritantes, non toxiques, détruites à 56° :

- rigoureusement spécifiques ;
- se déplacent avec les γ_1 et γ_2 -globulines ;
- sont rigoureusement spécifiques d'un antigène déterminé. Leur durée de vie est indéfinie (LAGRUE [61]).

On reconnaît trois sortes d'anticorps (WOLFROMM et coll. [62]) :

— *Anticorps circulants* et fixés dans certains organes dits organes de choc, lésés par des facteurs indépendants de l'allergie : traumatismes répétés, infection (PUR et coll. [66]).

— *Anticorps bloquants* : ils sont uniquement circulants, ils migrent non seulement avec les γ -globulines, mais aussi un peu avec la fraction β_1 et β_2 .

— *Anticorps tissulaires* : uniquement intra-cellulaires.

c) LES VARIÉTÉS D'ALLERGIE

— *Les anticorps circulants et bloquants* caractérisent l'allergie humorale. Un facteur héréditaire est retrouvé dans 50 % des cas. L'antigène est souvent une protéine.

— *Anticorps tissulaires* : caractérisent l'allergie tissulaire.

On ne retrouve pas de facteurs héréditaires.

L'allergie peut être un haptène (iode), un noyau chimique, voire un germe.

d) MISE EN ÉVIDENCE DES ANTICORPS

Bloquants et circulants :

— Réaction d'anaphylaxie passive de Prausnitz-Kustner, qui consiste à injecter en intra-dermique à un sujet sain, les anticorps d'un sujet sensibilisé. L'antigène fait apparaître en quarante-huit heures, un placard ortié.

— Cutiréaction avec l'antigène. Se lit en dix ou trente minutes.

— Réaction intra-dermique avec l'antigène.

— Réaction épidermique.

— Réaction de neutralisation des anticorps.

— Réactions sérologiques.

— Mobilité électrophorétique.

Tissulaires, intra-cellulaires :

L'allergie ne peut être démontrée par les tests cutanés (WOLFROMM et coll. [62], LAGRUE [61]), sauf si la peau elle-même est intéressée.

L'allergie ne peut être prouvée que par contact entre l'allergène et le tissu malade, ce qui n'est possible que si ce dernier est accessible.

L'épidermoréaction, dans le cas où la peau contient l'anticorps, ne peut donner de réponse qu'après quarante-huit heures et plus.

La cutiréaction, l'intradermoréaction, l'épreuve de Prausnitz-Kustner sont sans valeur dans les cas particuliers.

e) DANS TOUS LES CAS, LES TESTS N'ONT QU'UNE VALEUR RELATIVE

— *Une réaction positive* n'implique pas forcément une sensibilisation clinique. Elle peut être le reflet d'une sensibilisation ancienne.

— *Une réaction négative* ne permet pas d'éliminer formellement l'allergie. La peau des jeunes enfants et des vieillards est infidèle (LAGRUE [61]).

— *L'éosinophilie n'a qu'une valeur relative.*

f) ORGANES DE CHOC

Chez l'homme, tous les organes peuvent être organes de choc et l'allergie revêt des formules multiples. Les organes les plus souvent atteints sont les organes les plus riches en histamine (BACQ [59]) : muqueuses des voies respiratoires ; bronche ; peau, conjonctive, intestin ; foie.

A titre indicatif :

— la peau de l'homme contient 1 à 10 $\mu\text{g/g}$ d'histamine ;

— les muqueuses, 40 à 100 $\mu\text{g/g}$ (FELDBERG [67]) ;

— enfin, elle abonde dans les mastocytes (LAGRUE [61]).

On a pu isoler à l'état cristallisé de l'histamine dans le sang des sujets anaphylactiques.

L'HISTAMINE

I. — DÉFINITION

C'est la β -imidazoléthylamine. C'est une base aminée. Elle dérive de l'histidine (acide aminé glycoformateur indispensable à la croissance) par décarboxylation (POLONOVSKI).

II. — LOCALISATION

Les tissus renferment de l'histamine préformée qui a pu être isolée, dans les extraits de rate, sous forme cristallisée (BACQ [59]).

Normalement, elle est localisée à l'intérieur des cellules sous forme d'un combiné inactif dans la fraction mitochondries de centrifugation.

Sortie de la cellule, son métabolisme suit celui des amines libres : les tissus ne la fixent pas. Elle est ou détruite par le foie, ou éliminée par le rein. Le sérum d'un individu sain a le pouvoir de la neutraliser.

Au cours du choc anaphylactique, elle se libère en grande quantité et son taux sanguin augmente (13 fois le taux normal chez le cobaye).

III. — MÉCANISME DE LA LIBÉRATION DE L'HISTAMINE AU COURS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

On ignore sous quelle forme l'histamine préformée existe dans les cellules. Cependant, quelques expériences *in vitro* peuvent donner une idée de ce qui se passe *in vivo* (BACQ [59]).

In vitro, on peut engager l'histamine dans une liaison peptidique avec divers acides aminés : cette combinaison est inactive.

En présence d'un enzyme protéolytique, l'histamine est libérée.

De fait, la trypsine, les venins riches en protéases provoquent la contraction de fibres musculaires lisses, sensibles à l'histamine.

Au cours du choc anaphylactique, les plaquettes disparaissent du sang et se retrouvent dans les tissus en voie de désintégration. Cette désintégration libérerait un coenzyme activateur d'une protéase (SCHULTZ-DALE, cité par BACQ [59]). ROCHA SILVA [75] explique de la façon suivante le choc anaphylactique du chien, animal qui, de ce point de vue, se rapproche le plus de l'homme :

- constriction des sphincters des veines sus-hépatiques ;
- formation de microthrombi leucocyto-plaquettaires ;
- activation des protéases plasmatiques par une substance provenant des plaquettes ;
- libération d'histamine par l'enzyme protéolytique ;
- aggravation de la stase hépatique par l'histamine libérée et installation du cercle vicieux du choc.

a) LE CONFLIT ANTIGÈNE - ANTICORPS N'EST PAS LE SEUL FACTEUR CAPABLE DE LIBÉRER L'HISTAMINE TISSULAIRE

Actions physiques :

- Les gros traumatismes.
- Les brûlures.
- L'action de rayons UV ou IR.
- Réflexe d'axone antichronique : l'excitation des terminaisons sensitives libère de l'histamine.

Actions chimiques :

Il s'agit souvent de substances bibasiques : Diamine. Diguanine, Diamidine, le 4880 (produit de condensation de la méthoxyphényl-éthyléthylamine avec le 1935 Labaz (Butylamide substituée), le Dextran, la polivinyl-pyrrolidone agissent dans le même sens, en dehors de toute sensibilisation préalable.

— Par injection dans une artère cutanée (BACQ 59) de toxine staphylococcique ou de venin d'abeille, on peut libérer 90 % de l'histamine endogène dans la peau irriguée. Il faut un certain délai pour que le stock d'histamine se reconstitue.

b) MAIS L'HISTAMINE N'EST PAS LE SEUL PRODUIT TOXIQUE LIBÉRÉ PAR LE CHOC ANAPHYLACTIQUE

Au cours de choc, il y a :

- libération d'une importante quantité d'*Héparine* et le sang est hypocoagulable ;

- libération de choline, d'adénosine, et surtout de 5 *hydroxytryptamine* (5 HT) produit de désintégration du tryptophane (BACQ [59], LAGRUE [61], substance douloureuse et œdématisante.

Héparine et 5 HT sont abondantes dans les mastocytes, détruits en grand nombre au cours du choc anaphylactique.

c) DESTRUCTION DE L'HISTAMINE LIBÉRÉE

L'histamine libérée, ne peut être fixée par les tissus : elle est détruite par le foie ou éliminée dans les urines mais PARROT [71 - 72] et BENDA [70] ont montré que le sang d'un sujet normal est capable de protéger le cobaye contre le choc histaminique. Le sang des sujets allergiques ne l'est pas. Cette propriété protectrice est appelée *pouvoir histaminopexique du sérum*. PARROT [72].

La notion d'un pouvoir histaminopexique normal permet d'exclure l'origine allergique d'un trouble, mais l'inverse n'est pas vrai PARROT et Coll. [72].

IV. — REVUE GÉNÉRALE DES ACTIONS DE L'HISTAMINE

- L'HISTAMINE EST UN PUISSANT EXCITANT DE LA FIBRE LISSE SUR LAQUELLE ELLE EXERCE UNE ACTION DIRECTE [68]

Vaisseaux :

- Vaso-dilatation capillaire.
- Vaso-constriction très forte : des artérioles ; des veinules.
- Diminution de la résistance capillaire.
- Augmentation de la perméabilité capillaire.
- Vaso-constriction des veines sus-hépatiques.

Tension artérielle :

— Chute de la tension, forte et prolongée car la vaso-dilatation capillaire conjuguée à la vaso-constriction artériolaire entraîne une fuite plasmatique tandis que la circulation de retour est gênée par la vaso-constriction veineuse.

Cœur :

- troubles du rythme ;
- angine de poitrine.

— *Bronches :*

- bronchospasme ;
- hypersécrétion.

— *Intestin :*

- augmentation du tonus ;
- augmentation du péristaltisme.

— *Estomac :*

- hyperkinésie ;
- hypersécrétion.

— *Rein :*

- néphrite albuminurique.

— *Manifestations biologiques :*

- leucopénie ;
- diminution des plaquettes ;
- hypocoagulabilité ;
- baisse du pH sanguin.

et en cas de choc :

- hyperconcentration sanguine ;
- hyperviscosité sanguine DESLIEN [69].

* *

Enumérer les diverses actions de l'histamine ressemble fort à passer en revue les divers accidents que nous avons décrits. De là à reconnaître cette base animée, comme la seule cause de ces manifestations polymorphes, il n'y a qu'un pas : comparée à la théorie irritative, avec son enchevêtrement de réflexes multipliés, dont le déchaînement cataclysmique aboutit à la ruine physiologique, la théorie « histaminique » séduit par l'évidente clarté de son apparente simplicité.

Il reste cependant à préciser, si c'est tout ou partie de la molécule de produit de contraste qui entre en jeu dans le déclenchement du choc, si le mécanisme libérateur est le conflit antigène-anticorps ou bien si un autre processus doit être invoqué.

Comme on connaissait bien les incidents de l'iodisme : tachycardie, hypotension, œdème, éruptions, troubles sensoriels, on a d'abord pensé que les accidents observés lors de l'emploi de produits de contraste organo-iodés, étaient dus à une intolérance à l'iode. C'est de là que vient l'habitude incorrecte de parler de « test à l'iode ».

En fait, l'iode est masqué et si solidement fixé dans les organo-iodés qu'il faut chauffer le produit à 100 % en présence de soude caustique pour parvenir à libérer un peu d'iode (GUERBET).

Même, si l'on admet qu'une quantité infinitésimale d'iode peut exister à l'état libre dans les ampoules du produit, certaines expériences chimiques montrent qu'en fait, ce n'est pas lui qui intervient dans la genèse des accidents.

En effet, SANDSTRÖM [53] a injecté des organo-iodés à des sujets sensibilisés à l'iode, sans provoquer d'accidents.

A l'inverse, RADELET, (cité par SECRÉTAN [18]) a montré qu'un malade sensible au Perabrodyl (diiodo-pyridone N acétate de méthyl-glucamine) ou glucadiodone, ne souffrait d'aucun trouble si on procédait à l'administration de teinture d'iode ou d'iodure de potassium par les voies les plus variées : per os, sub-linguale, intradermique et intraveineuse.

PIZON [2] incrimine les sels d'éthanolamine et, de l'avis unanime, ils sont en effet plus irritants que les sels de sodium ou les sels de méthyl-glucamine mais, au Laboratoire, on n'a jamais obtenu de choc expérimental avec ces produits (GUERBET). Ainsi, il semble bien que ce soit la molécule dans son ensemble qui soit responsable des accidents.

Cependant, ce qui fait dire allergie, c'est la similitude des troubles cliniques et biologiques observés. C'est aussi l'absence de proportion entre la dose et les phénomènes observés.

On peut objecter que l'allergie aux médicaments chez des sujets non allergiques est acquise et rigoureusement spécifique pour un médicament ou un groupe de médicaments.

Les sujets n'ayant jamais subi d'examen avec les organo-iodés, comment aurait-on le droit de parler d'allergie ? SANDSTRÖM [53]. A quoi GANTOT [78] fait remarquer que la base éthanolamine (péabrodyl-glucadiodone) existe dans des produits de beauté. Quant à la base méthyl-glucamine, elle est utilisée comme solvant de nombreux médicaments (antimalariques, antisypilitiques).

D'autres auteurs PENDERGRASS [34], CREPEA [57], NATTERMAN [50] concluent de l'infidélité des tests à la non existence de l'allergie. C'est ainsi que NATTERMAN et ROBIN [50] sur 1436 tests négatifs, comptent 4 % d'accidents. ALYEA et HAINES [49] établissent que 17 % des sujets ayant un test négatif subissent des accidents. MAC AFFEE [3] rapporte deux décès après test à l'iode.

Sur 5 cas mortels, PENDERGRASS [34] relève :

— 1 cas ayant subi le test oculaire-cutané-veineux ;

- 1 cas ayant subi le test oculaire et I.V. ;
- 2 cas ayant subi le test oculaire et cutané ;
- 1 cas ayant subi le test buccal et veineux.

Mais nous avons vu dans notre bref rappel sur l'allergie que les tests ne peuvent donner, à eux seuls, la certitude. Ils sont infidèles chez l'enfant et le vieillard. Ils sont négatifs lorsqu'il s'agit d'anticorps intra-cellulaires. De leur infidélité on ne saurait conclure à l'absence d'allergie.

Bien plus convaincantes nous semblent les expériences cliniques audacieuses de SANDSTRÖM [53]. Cet auteur a, sciemment, répété avec un même produit, l'examen chez des sujets ayant présenté des réactions.

Il a répété ces injections de deux à dix fois entre 1 heure et 6 heures après la première injection.

Les accidents constatés lors de la première injection allaient de la démangeaison faciale à l'œdème de la face et de la glotte avec choc.

Il constate en répétant les injections dans les conditions précitées, que dans 5 cas où le sujet avait présenté de vives réactions (urticaire, œdème, vomissements, choc) une seconde injection est sans effet.

Dans ces 5 cas, les délais furent de : 1 heure ; 30 jours ; 1 an ; 2 ans ; 7 ans.

D'autre part, chez un homme de 51 ans, l'injection d'organo-iodés provoque :

- en août 1951 : nausée, vomissement ;
- en mars 1952 : nausée, vomissement ;
- en septembre 1952 : seulement une légère nausée.

L'auteur cite également le cas d'un test positif devenu négatif en l'espace de deux ans.

Enfin, l'auteur fait remarquer qu'on n'a jamais eu la preuve de la présence d'un anticorps contre le moyen de contraste.

On peut donc conclure qu'en effet il ne s'agit pas d'allergie. Cela ne veut cependant pas dire que l'histamine ne joue pas de rôle dans le déclenchement des phénomènes.

SANDSTRÖM [53], CREPEA [57] et plusieurs autres tirent argument des échecs de la thérapeutique par les antihistaminiques de synthèse pour mettre en doute le rôle de l'histamine ; COOMBES [45] donne même une observation d'une mort par l'injection d'une dose-test d'antihistaminiques.

Mais c'est méconnaître les antihistaminiques que de croire à leur constante efficacité.

Les antihistaminiques de synthèse agissent par un mécanisme de compétition : ils empêchent ainsi, en prenant en quelque sorte sa place, la molécule d'histamine de se fixer sur les cellules sensibles. Mais HALPERN [76] insiste sur le fait que, les phénomènes une fois déclenchés, les antihistaminiques sont assez peu actifs. Dans l'asthme anaphylactique expérimental par exemple (HALPERN et DESLIENS [69]), l'œdème une fois établi met de toutes façons longtemps à régresser même si de nouvelles molécules d'histamine ne peuvent intervenir. D'autre part, les antihistaminiques de synthèse sont sans action si les anticorps sont *intra-cellulaires*. C'est ainsi que l'on explique les 50 % d'échecs de cette médication dans le traitement du coryza spasmodique et ceux encore plus nombreux dans le traitement de l'asthme (HALPERN [76]). Ainsi, même injectés préventivement, les plus puissants antihistaminiques, comme le 3277 RP (Phénergan) qui protège le cobaye contre 1.500 doses mortelles d'histamine, ne peuvent garantir contre tout accident.

D'autre part, *il n'y a pas que le conflit antigène-anticorps qui puisse libérer l'histamine.*

En effet, si l'on néglige les causes physiques (traumatisme, ultraviolets, infra-rouges, brûlures) qui peuvent libérer ce toxique, il est bon de se souvenir que l'excitation des terminaisons cutanées d'un nerf sensitif (PARROT [79]) provoque rougeur et œdème du territoire cutané innervé, phénomènes identiques à ceux qu'on obtient avec l'histamine.

Nous avons vu d'autre part, dans notre rappel sur la β -imidazoléthylamine, qu'elle pouvait être libérée des cellules par des substances basiques (Diamine 4880) et aussi par la polyvinylpyrrolidone comme par des substances riches en protéases (venins).

Il n'est pas indifférent de noter que par injection dans une artère cutanée d'un histamino-libérateur (venin d'abeille, toxine staphylococcique), on peut libérer 90 % de l'histamine endogène dans la peau irriguée (BACQ [59]).

Rappelons aussi l'expérimentation de TINEL et UNGAR [31]. Ces auteurs se fondant sur le fait bien connu que l'histamine provoque la sécrétion gastrique chez le chien atropinisé et que le diiodométhane sulfonate de sodium (Ténébryl) a le même effet, concluent qu'il y a libération d'histamine par ce produit, d'autant plus que cet effet est empêché par l'aldéhyde formique qui neutralise l'action des « amines ».

Il y a donc tout un faisceau de présomptions :

— parallélisme clinique et biologique ;

- libération d'histamine par divers produits en dehors de toute allergie ;
- libération d'histamine par les nerfs sensitifs dans certaines conditions ;
- expériences de TINEL et UNGAR ;

qui permettent raisonnablement d'incriminer l'histamine dans les grands accidents qui surviennent au cours des injections d'organosolubles.

On s'explique bien d'ailleurs que les $\frac{2}{3}$ des allergiques, selon ALYEA et HAINES [49], soient exposés à des accidents.

En effet, chez ces sujets dont les tissus contiennent un taux anormalement élevé d'histamine, le pouvoir histaminopexique du sérum est faible ou nul. La quantité d'histamine libérée sous l'influence du produit de contraste va amorcer le cycle vicieux du choc.

De même, le spasme déclenché en certains territoires (cutanés ou autres) avec destruction de plaquettes, de leucocytes et de mastocytes, peut libérer une quantité suffisante d'histamine. Or, le pouvoir histaminopexique du sérum n'est pas fixe (LAGRUE [61]) et peut varier : affaiblissement au cours de toute une série d'affections : ulcus gastro-duodénal, R.A.A., etc. De telles modifications du pouvoir histaminopexique pourraient expliquer que certains sujets fassent un jour des accidents qui ne peuvent être renouvelés par la suite.

Le rôle de l'histamine n'exclut d'ailleurs pas une intrication avec les phénomènes réflexes que nous avons décrits plus haut, bien au contraire.

Les spasmes qu'elle provoquera sur la petite circulation déclencheront l'O.A.P. L'irritation bronchique, à son tour, retentira sur le cœur déjà ébranlé par le collapsus.

CONCLUSIONS

Nous avons vu le rôle prépondérant que jouent, à côté de la taille et de la constitution de la molécule, les albumines sériques dans l'élimination préférentielle des produits de contraste.

De l'étude des diverses statistiques et des observations que nous avons examinées, on peut conclure que dans l'apparition des spasmes vasculaires, c'est le temps de contact entre l'endothélium et le produit de contraste qui joue le rôle le plus nocif.

A ce spasme, l'arrivée massive dans la circulation intra-rénale d'un produit non vecteur d'oxygène peut ajouter ses effets dans la détermination des lésions du néphron.

Enfin, sans nier que les réflexes irritatifs puissent jouer un certain rôle au cours des grands accidents imputables aux produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés dans la circulation sanguine, il nous semble que c'est autour de l'histamine, libérée par les tissus au contact du produit de contraste, que s'ordonnent tous les phénomènes globalement observés : cardiaques, pulmonaires, tensionnels, pseudo-anaphylactiques.

Autour de cette cause première, la libération d'histamine, se groupent harmonieusement les manifestations observées par les divers auteurs. Ainsi, seulement peut-on rendre compte des faits disparates que chacun a mis en lumière.

Toutefois, on ne sait encore à quelle partie de la molécule de substance iodée il faut attribuer ce rôle libérateur d'histamine ou plus simplement d'irritant. On peut en tous cas assurer fermement que l'iode lui-même, fortement lié, entièrement dissimulé, n'est pas en cause.

Il est vrai aussi que les mécanismes intimes de la synthèse, de la libération, de la neutralisation de l'histamine ne sont pas tous connus. C'est pourtant d'une bonne connaissance du métabolisme de cette substance que dépendent pour une part, la prévision, la prévention et le traitement des accidents qu'elle provoque, en particulier au cours de l'emploi des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles utilisés jusqu'à ce jour en radiologie.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DESGREZ

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

I. — ÉLIMINATION RÉNALE OU HÉPATIQUE PRÉFÉRENTIELLE

1. HOPPE (James O.). — Evaluation of iodinated organic compounds as radio-paque media. (*Journal of the American Pharmaceutical Association*, juillet 1959, vol. XLVIII, n° 7.)
2. ABEL and ROWNTREE. — *J. Pharmacol. and Exploration Therap.*, 1909, 3231.
3. GRAHAM and coll. — *J.A.M.A.*, 1924, 82, 613.
4. PRIBRAM (J.). — *Deutsche Medizinische Wochens.*, 1926, 52, 1921.
5. NATHIELSON, KRONNER, FEKEL. — Iodinated contrast media. (*U.S.P.*, 14 mai 1946, 2400-2433.)
6. HOPPE (J.O.) et ARCHERS. — *Federation Proceeding*, 1949, 8, 303.
7. FROMMHOLD (W.). — *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, septembre 1953, pp. 283-291.)
8. LANGECKER (H.), ERTEL (Ch.). — Das Schicksal der B (4 Hydroxy 35 Diiodophenyl a phenyl propionsaure) im Organismes des Hundes. (*Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 1957, 230, 374-377.)
9. OEFF (K.). — Papieréktrophoretische Untersuchung der Binguig von Radio-aktiven Biliselectan au serum albumin. (*Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1954, 222, 523.)
10. KIMBEL (K.H.), BOPNER et HEISE. — Untersuchung mit Radioaktiver Bili-grafin. (*Fortsch. a.d. Geb. d. Roentgen.*, 1955, 83, 1-9.)
11. LE REDULLIER (J.L.). — Contribution à l'étude des opacifiants biliaires à l'aide de l'acide triiodo-phénoxybutylique marqué par l'I 131. (*Thèse*, Paris, 1957.)
12. GUERBET (M.). — Technique d'étude de la cholérèse sur le rat. Recherche de l'activité cholérétique des moyens de contraste par cholécystographie. (*Thèse*, Paris, 1958.)

13. HOPPE (J.O.) et ARCHER (S.). — *Federation Proceeding*, 1949, 8, 303.
14. MAY (F.) et SCHILLER (M.). — L'urographie, nouveau moyen de contraste pour urographie excrétoire. (*Med. Klin.*, 1954, 49, p. 1388.)
15. FROMMHOLD (W.). — Etudes critiques à propos des examens comparatifs effectués avec les opacifiants biliaires.
16. CAROLI (J.), PORCHER (P.), CRILLES (E.), LEDOUX (J.) et CHARPENTIER. — La part de l'angiocholographie I.V. dans le diagnostic des maladies des voies biliaires. (*Semaine des Hôpitaux*, 1954, p. 1279.)
17. LEDOUX (J.). — Apport de l'angiographie I.V. Sa place dans l'étude des voies biliaires. (*Thèse*, Paris, 1954.)
18. OLSON (O.). — L'allaitement, cause d'erreur pour la cholécystographie. (*Acta Radiologica*, 1943, 24, p. 489.)
19. HOMDAHL (K.H.). — Cholécystographie pendant la lactation. (*Acta Radiologica*, 1956, 45, p. 305.)
20. BURHOLD (H.), OTT (H.) et WIECH (M.). — Sur les différentes liaisons avec les protéines du sérum des substances qui traversent le foie ou les reins. (*Deutsche Med. Wschr.*, 1950, 75, p. 11.)
21. BILLION (H.), FROMMHOLD (W.), OEFF (K.) et SCHUTZ (W.). — Recherches sur la répartition et d'excrétion du bilisélectan et du biligrapin radioactif chez l'homme. (*Arzt Woch.*, 1955, 10, p. 574.)
22. SHAPIRO (R.), EVELYN (B.), MAN (Ph.). — Iophenoxic acid and serum bound iodine value. (*J. of Am. Med. Ass.*, juillet 1960, vol. 173, p. 1352.)
23. DELHON (J.). — La cholangiographie par voie I.V. Son intérêt dans l'étude du fonctionnement hépato-biliaire. (*Thèse*, Montpellier, 1955.)

II. — PHASE RÉNALE

1. BERTSON, REALING (F.R.), POWER (M.H.) et Mc CONAHEY. — Détermination de la clearance rénale par iode radioactif. (*J. Applied Physiol.*, 1950, 2, p. 522.)
2. BILLION (H.) et SCHLUNGBAUM (W.). — On the distribution of radioactive perabrodil M on the human body and its use for kidney clearance test. (*Klin. Woch.*, 32, 1, 12, 55, pp. 1089-1093.)
3. EDLING (N.P.G.) et RINCH. — Correlation between contrast excretion and arterial and intrapelvic pressure in urography. (*Acta Radiologica*, 1954, 6, pp. 442-451.)

4. HAMBURGER (J.). — Les clearances urinaires ou « coefficients d'épuration plasmatique ». (*Presse Médicale*, 1951, 59, n° 34, p. 689.)
5. HAMBURGER (J.). — Quelques acquisitions récentes sur les maladies du rein. (*Sté de Médecine de Paris*, séance du 25 novembre 1950; — in *Presse Médicale*, 1951, 59, n° 11, p. 216.)
6. HAMBURGER (J.). — Mécanisme intime de la sécrétion rénale et la notion de clearance. (*Acquisitions Médicales Récentes*, 1 vol., Paris, Ed. Flammarion, 1946.)
7. JOSEPHSON (B.). — The mecanism of excretion of renal contrast substances. (*Acta Radiologica*, octobre 1952, 38, 4, pp. 299-306.)
8. JOSEPHSON (B.) et KALLER. — Iodine concentration on rabbit kidneys after diodnest injections mecanism of renal excretion. (*Amer. Jour. of Physiol.*, 1953, 174, pp. 65-71.)
9. KUTNER (W.) et coll. — Renal excretion of P.A.H. and of Diodrast 131 as a function of arterial red cell concentration. (*Am. J. of Physiol.*, 1956, 185, pp. 391-398.)
10. PORPOSIS (A.A.), GLADDEN (V.E.) et FISCHER (G.L.). — The mecanism of uroton excretion. (*Am. J. of Roentg.*, 1954, 72, n° 6, pp. 995-1003.)
11. WILSON (H.M.). — Roentgenological aspects of renal function. (*Yale J. of Biol. of Med.*, 1953, 25, pp. 401-404.)
12. WINTER (C.C.). — A clinical study of a new renal function test: radioactive diodrast renogram. (*Journal Urol.*, 1956, 76, 182-196.)
13. WINTER (C.). — Further experiences with the radioisotope renogram. (*Am. Journ. of Roentg.*, 1959, 82, p. 863.)
14. MADSEN (E.). — Effectiveness of urologic contrast media comparizon between diiodone and triiodal. Acetiodone or sodium acetrizoate. (*Acta Radiologica*, mars 1957, 47, 3, pp. 192-197.)
15. KEATER (P.G.). — Clinical trial of sodium acetrizoate. (*Brit. J. Radiol.*, 1954, 27, 236.)
16. LOGME (G.). — Physiologie du tube urinaire. (*G.M. de France*, mai 1956, pp. 977-982.)
17. BULLIARD (H.) et CHAMPY (C.H.). — Histologie. (Masson éd., 198-209.)
18. PASTEUR VALLERY-RADOT, DOMART (A.), MILLIEZ (P.), MAURICE (P.). — Dangers de l'U.I.V. chez les azotémiques. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1946, n°s 27-28, pp. 452-454.)
19. SÉCRÉTAN (M.). — Les accidents au cours de l'U.I.V. (*Urologie Internationale*, 12 août 1955.)

20. PENDERGRASS (E.), CHAMBERLIN (G.), GODFREY (E.) et BURDICK (E.). — A survey of deaths and unfavorable sequelae following administration of contrast media. (*Am. J. of Roentgen.*, 1942, 48, n° 6, 741-762.)
21. DONZELOT (E.), HENRI DE BALSAC (R.), DURAND (M.), ESCALLE (J.), MÉTIA (M.C.) et PRÉAUX (L.). — Importance du bilan rénal avant et après angiocardigraphie. (*Arch. Mal. du Cœur*, 43^e année, mai 1950, n° 5, pp. 385-414.)
22. PIZON (P.). — Les accidents de l'urographie I.V. (*Presse Médicale*, 16 juin 1956, 64, n° 48, 1107.)
23. NIL O BERG, IDBOHRN (H.), WENDEBERG (B.). — Investigation of the tolerance of the rabbits' kidney to newer contrast media in renal angiography. (*Acta Radiol.*, 1954, 42, p. 121.)
24. LINDGREN (P.), TORNELL (G.). — Blood circulation during and after peripheral arteriography. (*Acta Radiol.*, 1958, 49, 425.)
25. WINZER (K.), LAUGECKER (H.), JUNKMAN (K.). — Zur frage der Verträglichkeit von Nieren und gallenkontrastmitteln. (*Arzte Woch.*, 1954, 9, 950.)
26. IDBOHRN. — Tolerance to contrast media in renal angiography. (*Acta Radiol.*, 1956, 45, 141.)
27. DEWART (L.). — Etude de l'action de l'artériographie rénale sur le rein du chien. (*Journal d'Urologie*, 1959, t. 65, n° 9, pp. 601-606.)
28. THOMSON (L.). — *Arch. of Surgery*, 1957, 74, 39.
29. SCRUPARI (V.) et DALLA POZZA (P.). — Contribution à l'étude expérimentale de la néphroangiographie. (*Urologia*, 1949, 16, 525.)
30. EDLING (N.P.G.), HELANDER (C.G.), PERSSON (F.), ASHEIM (A.). — Renal function after aortography with large medium doses. An experimental study in dogs.
31. PENDERGRASS (E.P.), PHILIP (J.), HODES (H.D.), RODERICK (L.), JONDREAU (M.D.), CLINTON (C.), POWELL (M.D.), DOUGLASS (E.), BURDICK (P.D.). — A survey of death and unfavorable sequelae following administration of contrast media. (*Am. Journ. of Roentgenology*, août 1955, vol. 74, n° 2, pp. 262-287.)
32. CHALUT (J.), FAURE (C.), MANIGUET (P.), BRIAND (L.). — Accidents, indications et contre-indications des différentes méthodes d'aortographie abdominale. (*Semaine des Hôpitaux*, 1960, 36eA, n° 46.)
33. MAC AFFEE (J.G.). — A survey of complications of abdominal aortography. (*Radiology*, 1957, 68, pp. 825-838.)
34. MAC AFFEE (J.G.) et WILSON (J.K.). — A review of the complications of translumbar aortography. (*Am. J. of Roentgenology*, 1956, 75, pp. 956-970.)

35. EDLING (N.P.G.) et HELANDER (C.G.). — Nephrographic effect in renal angiography. (*Acta Radiol.*, 1959, 510, 17-24.)
36. IDBORHN (H.) et BERG (N.). — On the tolerance of the rabbit's kidney to contrast media in renal angiography. (*Acta Radiologica*, 1954, 42, p. 121.)
37. LINDBROM (A.). — Arterial spasm caused by puncture and catheterization. An arteriography study of patients non suffering of arterial disease. (*Acta Radiologica*, 1957, 47, pp. 449-460.)
38. BOBLITT (D.E.), FIGLEY (M.M.), WOLFMAN (E.F.). — Roentgen signs of contrast material dissection of aortic wall in direct aortography. (*Am. J. Roentgenol.*, 1959, 81, pp. 826-834.)
39. GREEG (D.). — Renal failure following aortography. (*Lancet*, 1957, 273, p. 191.)
40. IDBORHN (H.). — Tolerance to contrast media in renal angiography. (*Acta Radiol.*, 1956, 45, pp. 141-154.)
- 41 et 42. PIEMONTE (M.), MAGNOL. — Sulla clinimazione renale di mezzi di contrasto iodate. (*La Radiologie Medica*, 1958, XLIV, pp. 225-248.)
43. LODIN (H.), THOREN (L.). — Renal function following aortography carried out under ganglionic block. (*Acta Radiol.*, 1955, 43, pp. 345-354.)
44. LINDGREN (E.). — Technic of abdominal aortography. (*Acta Radiol.*, 1953, 39, pp. 205-218.)
45. LUTTWAK (E.H.), REED (G.E.), BREED (E.S.). — Effets de l'aortographie sur le rein. (*Annals of Surgery*, New York, août 1961, vol. 154, n° 2.)

III. — PHASE HÉPATIQUE

1. BULLIARD (H.), CHAMPY (Ch.). — Précis d'histologie. (Masson éd.)
2. ELIAS (H.). — A reexamination of structure of mammalian liver; parenchymal architecture. (*Am. J. Anat.*, 1949, 84, 311-333.)
3. ROUILLER (C.). — Les canalicules biliaires. Etude au microscope électronique. (*Acta Anatomica*, 1956, 26, 94-109.)
4. CAUJOLLE (F.), MEYNIER (D.). — L'étape biliaire des traversées chimiques dans l'organisme. (*Rev. Biol.*, 1946, 5, 29, 64.)
5. COOK (D.L.), LAWLER (C.A.), GREEN (D.P.). — Mechanisms of bile formation. (*Am. J. Physiol.*, 1952, 171, 1, 62-74.)
6. BENHAMON (J.P.). — Etude expérimentale et clinique de la granulopexie au moyen de l'or colloïdal radioactif. Application à la mesure du débit hépatique. (*Thèse*, Paris, 1957.)

7. HANZON (V.). — Liver cell secretion under normal and pathologic condition studied by fluorescence microscopy in living rats. (*Acta Physiol. Scandinav.*, 1952, 28, suppl. 101, 1, 268.)
8. CRISMER (R.). — La résorption intra-vésiculaire de la téhoiodophénolphtaléine. (*C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 1219-1220.)
9. CRISMER (R.). — Recherche sur la pharmacodynamie du bilisélectan. (*J. de Radiol. et Elect.*, 28, n^{os} 5-6, 229-232.)
10. LANGECKER (H.), ERTEL (Ch.). — Das Schicksal der B (4 hydroxy 3-5 diiodophenyl) a phenyl propiosaure in organismes des Hundes. (*Arch. Exp. Pathol. Pharmac.*, 1957, 230, 374-377.)
11. DELHON (J.). — La cholangiographie par voie intra-veineuse. Son intérêt dans l'étude du fonctionnement hépato-biliaire. (*Thèse*, Montpellier, 1955.)
12. PONS (H.). — Le cycle hépato-vésiculaire des corps hépatotropes iodés. (*Journal de Radiol. et Electrol.*, 1957, 38, n^{os} 3-4, 237-239.)
13. DASTUGUE (M.), BASTIDE (P.), ROUX (P.). — Cinétique d'élimination et d'hydrolyse *in vivo* de la parahydroxyphénylsalicylamide. Calculs de l'hémikrèse et de la protorrhée. (*Lyon Pharmaceut.*, 1956, 7, 55-59.)
14. SEBAH. — Les lésions hépatiques consécutives à l'hépatographie par le thoro-trast. (*Soc. Anat.*, 8 novembre 1934.)
15. CHEVROT (L.), VIALLET (P.), EISENBETH (R.), AUBRY (P.). — Remarques à propos des indications de l'exploration hépato-biliaire par les nouveaux produits de contraste I.V. (*J. Radiol. et Electrol.*, 1955, 36, p. 269.)
16. BOURDON (R.), HUMMEL (B.). — Opacification biliaire par voie I.V. (*E.M.C.*, « Radiodiagnostic I.V. », 33, 555, C10, p. 2b.)
17. CAROLI (J.), PORCHER (P.), GILLES (E.), LEDOUX (J.), CHARPENTIER. — La part de l'angiocholégaphie I.V. dans le diagnostic des maladies des voies biliaires. (*Sem. Hôp.*, 1954, p. 1279.)
18. LEDOUX (J.). — Apport de l'angiographie I.V. Sa place dans l'étude des voies biliaires. (*Thèse*, Paris, 1954.)
19. CANJOLLE (F.), MEYNIER (D.). — L'étape biliaire des traversées chimiques dans l'organisme. (*Rev. Biol.*, 1946, 5, 506-512.)
20. CHABARDES (J.). — Contribution à l'étude de la cholangiographie par voie I.V. (*Thèse*, Montpellier, 1953-1954.)
21. SARACCA (L.). — Etude de la physiologie et physio-pathologie des voies biliaires grâce au contrôle de l'angiographie I.V. (*Mémoire pour le Titre d'Assistant Etranger*, Paris, 1954.)
22. ALOGILLE (D.). — Rappel sur la physiologie des voies biliaires. (*Vie Médicale*, septembre 1959, p. 769.)

23. BOURRELIÈRE (D.). — Cours de physiologie. (Année 1959.)
24. CRURBET (M.). — Technique d'étude de la cholérèse sur le rat. Recherche sur l'activité cholérétique de moyens de contraste pour cholécystographie. (Thèse, Paris, 1958.)
25. BILLION (J.), FROMMHOLD (W.), OEFF (K.), SCHUTZ (W.). — Recherche sur le partage et l'excrétion du bilisélectan et du biligrapin chez l'homme. (*Arztliche Wochenschrift*, 1955, 10, 25, 374-777.)
26. LEDOUX-LEBARD (G.). — Hépatosplénographie. Etude expérimentale et clinique. Essai d'une nouvelle méthode. (Thèse, Paris, Legrand éd., 1939.)

IV. — VAISSEAUX — CŒUR POUMONS — ANAPHYLAXIE

1. PENDERGRASS (E.P.), PHILY (J.), HODES (H.D.), RODERICK (L.), JONDREAU (M.D.), CLINTON (C.), PAUVELL (M.D.), DOUGLASS (E.), BURDICK (P.D.). — *Am. J. of Roentgen.*, août 1955, vol. 74, n° 2, pp. 262-287.
2. PIZON. — Accidents de l'U.I.V. (*Presse Médicale*, 1956, 64, n° 48, pp. 1107-1112.)
3. MAC AFFEE (J.G.), WILSON (J.K.). — A review of the complication of trans-lumbar histography. (*Am. J. of Roentgenol.*, 1956, 75, pp. 956-970.)
- 3 bis. MAC AFFEE (J.G.). — A survey of complication of abdominal aortography. (*Radiology*, 1957, 68, pp. 825-838.)
4. CHABRET (J.), FAURE (C.), MAINGUET (P.), BRIAND (L.). — Accidents. Indications et contre-indications de différentes méthodes de l'aortographie abdominale. (*Semaine des Hôpitaux*, 36^e année, 1960, n° 46.)
5. MAC AFFEE (J.G.), WILLSON (J.K.). — A review of complicaiton of trans-lumbar auto. (*Am. J. of Roentgenol.*, 1956, 75, pp. 956-970.)
6. BERNARD (J.). — Thrombophlébite mortelle à plusieurs foyers après urographie intra-veineuse. (*J. de Radiol.*, t. 35, n°s 9-10, pp. 799-802.)
7. THOMAS (E.). — Ueber emien ausser Gewohulichen fall von Uroselectan exanthem. Zuglich ein beutig zur frage der Ungluks falte bei intravenosen injectionen. (*Med. Welt.*, 1955, p. 1240.)
8. CALDOS (J.). — *J. Radio-Electro.*, 1954, n°s 9-10, p. 795.
9. MOURLAN (J.S.). — Gangrène des extrémités par spasmes artériels à la suite d'injections intra-veineuses. (Thèse, Paris, 1955.)
10. FONTAINE (F.) et DANY. — A propos d'un cas de contracture ischémique des fléchisseurs de l'avant-bras après injection de triodés dans l'artère humérale. (*Gazette des Hôpitaux*, 1947, n° 25, pp. 356-357.)

11. FONTAINE, KAIPER, DANY. — Modifications physiologiques du muscle strié après injection d'un produit iodo-organique dans l'artère humérale du chien. (*Revue de Chirurgie*, 1950, 69, pp. 15-36.)
12. OLIVIER, FERBOS, MOURTON (J.S.). — Gangrène des membres inférieurs après intra-veineuse. (*Mém. à l'Acad. de Chirurgie*, 1955, 81, 33-34, 1048-1050.)
13. LERICHE (R.). — Physio-pathologie et traitement chirurgical des maladies artérielles et de la vaso-motricité. (1 vol., Masson éd., 1945.)
14. AMBRUSTER (J.L.), HEFKE (H.W.). — Relationship between degree of reactions and time of intravenous injection. (*Amer. J. Roentgenol.*, 1952, 68.)
15. COLIEZ, BERNARD (J.), ARWAYN, DEGAND. — Résultats de l'enquête sur les accidents de l'U.I.V. (*J. d'Electroradiologie*, 1955, 96, n° 78, pp. 572-578.)
16. ROBB (G.P.), STEINBERG (M.P.). — *J. Clin. Investig.*, 1938, 507.
17. CONTIADES (X.J.), VERGAS (G.) et NAULLEAU (J.). — Recherches expérimentales sur l'action vasculaire des produits de contraste utilisés en artériographie. Application à l'interprétation et à la prévention des accidents. (*Presse Médicale*, n° 84, pp. 1630-1634.)
18. SÉCRÉTAN (M.). — Les accidents au cours de l'urographie intra-veineuse. (*Urologie Internationale*, 12 août 1955, I, n° 2, 82-107.)
19. DENIEL, KOLLERT et SCALITZER. — Histologische untersuchungen mit artierenwand noch Kontrastprellung der arterien mit Uroselectan. (*Zeit. G. Chirurg.*, 29 octobre 1930, 57, n° 48, p. 2964.)
20. SCHMIDT (W.). — Die Vasographie mit Uroselectan. (*Der. Chirurg.*, 15 juillet 1930, 2, p. 652.)
21. STOER (O.). — Untersuchungen weber die Brachbarkeit unserer kontrastmittel zur angiographie des gesunden und Kranken gefaesses.
22. HORGER (I.G.), DONEN (Ch.T.). — E.C.G. charge during A.G.G. (*Amer. Heart J.*, 1951, 41, 651-655.)
23. FERRAND, PEGUILLO, ELBAZ. — Danger de l'aortographie et de l'artériographie des membres. (*Annales de Chirurgie*, 1950, 12, n°s 23-24, 1325-1327.)
24. HECTOR (A.). — Un cas de thrombose aiguë de la fémorale profonde. Accident de l'artériographie. (*Mém. Acad. de Chir.*, 1958, 84, n°s 4-5, 131-134.)
25. JOYEUX (F.), BISCAYE (L.). — Accidents de l'artériographie. Un cas de gangrène aiguë. (*Sem. des Hôpitaux*, 18 mars 1950, n° 21, pp. 948-951.)
26. CAMPI (L.) et ABÉATICI (S.). — Lésions histologiques des parois artérielles provoquées par les produits à base d'iode organique utilisés en artériographie. Recherche expérimentale. (*Radiol. Méd.*, septembre 1949, t. 25, n° 9.)
27. DESPLATS (B.) et REBOUL (H.). — Accidents de l'artériographie. (*Bull. et Mém. Soc. Nat. Chirurgie*, 1935, 161, 1, p. 12.)

28. LEVEUF (S.). — Les dangers de l'artériographie. (*Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chirurgie*, 9 janvier 1935, t. 61, n° 1, pp. 6-10.)
29. LAMBERT (O.). — Accidents de l'artériographie. (*Soc. Nat. Chirurgie*, 6 février 1935, 761, n° 5.)
30. LEWIS (Ch.). — Blood vessels of the human skin and their responses. (Londres, Shaw, 1927.)
31. TINEL (J.) et VUGAR (G.). — Vaso-dilatation et libération locale de substance histaminique. (*C.R. Soc. Biol.*, 23 mars 1935, t. 118, p. 1138.)
32. TULOUP (J.C.). — A propos de complications graves de l'angiopneumographie et de l'aortographie. (*Thèse*, Lyon, 1949.)
33. WILLIAM (A.J.), FULLENLOVE (E.), BRYAN (J.R.). — Aortography. Discussion of technique and complications. (*California Med.*, 1954, 50, pp. 165-167.)
34. PENDERGRASS (H.P.), JONDREAU (R.L.), PENDERGRASS (E.P.), RITCHIE (D.J.). — Reaction associated with U.I.V. Historical and statistical review. (*Rad.*, 1958, 71, n° 1, 1-12.)
35. CAHEN (C.). — Contribution à l'étude des débits et écoulements des produits de contraste dans les cathéters pour injections intra-vasculaires. (*Thèse*, Paris, 1961.)
36. NORDENSTROM (B.). — Intracardiac pressure change with rapid fluid injection into the right heart. (*Acta Radiol. Scand.*, 1^{er} février 1957, 47, pp. 89-96.)
37. ALVIN (J.G.), SIGMUND (A.), BRAHMS (S.), SUSSMAN (L.). — An experimental study of cardiovascular effects of diodrast. (*Am. J. Roentgenology*, novembre 1950, 64, 819-830.)
38. AMUNDSEN (A.K.) et MULLER (O.). — Blood pressure and heart rate during A.C.G. abdominal aorto et arteriography of the lower extremities. (*Acta Radiol.*, Stockholm, juin 1956, pp. 452-458.)
39. HORGER (C.H.), DOTTER (C.T.), STEINBERG (J.). — Electrocardiography during A.C.G. (*Amer. Heart J.*, 1951, 41, 655.)
40. ROBB (G.P.), STEINDER (M.P.). — A practical method of visualisation of the heart, pulmonary circulation and the great vessels in man. (*J. Clin. Investig.*, 1938, 17, 507.)
41. DETERNIG (R.A. Jr). — Direct and retrograd aortography. (*Surgery*, 1952, pp. 433-435.)
42. DOTTER (C.T.), WETSCHLER (M.S.), STEINBERG (J.). — Contrast substance for angiocardiology. Study of side effects. (*Radiology*, 1953, 60, 691.)
43. ABRAMS (H.L.). — Accident de l'aortographie thoracique rétrograde. (*Radiology*, 1957-1958, n° 6, 812-824.)

44. DOTTER (C.T.), JACKSON (F.S.). — Morts consécutives à l'angiocardio-graphie. (*Radiology*, 1950, 54, 527.)
45. LOOMBES (A.L.A.) et ROCHE (E.H.). — Fatal case of delayed hypertensive reaction to test dose of vasiodyne.
46. SCEBAT (L.), LENÈGRE (J.), MAURICE (P.). — *Comm. Soc. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 février 1949.
47. AUBRY (P.), CHEVROT (L.), VIALLET (P.), AMARGER (J.). — Prévention et traitement des accidents au cours de l'injection intra-veineuse des produits codés hydrosolubles. (*Journal de Radiologie*, décembre 1958, 39, n° 12, pp. 890-895.)
- LUTTWAK (E.M.), REED (C.E.), BREED (E.S.). — Effet de l'aortographie sur la fonction rénale. (*Annals of Surgery*, New York, 2 août 1961, vol. 154, n° 2.)
48. HUEBERT (W.). — Contrastmitten. (*Münch und Woch.*, 1942, 89, 372.)
49. ALYEA (E.P.) et HAINES (C.A.). — Sensitivity to diodrast. (*J.A.M.A.*, 6 septembre 1947, 135, n° 1.)
50. NATTERMAN (H.L.) et ROBIN (S.A.). — Hypersensitivity to contrast media for intravenous urography. A Determined by skin test. (*J.A.M.A.*, 1942, n° 119, p. 491.)
51. HORSTERS (H.). — Anaphylaktisches Zustandbild nach injection con uron-jodmethan sulforsaurem natrium. (*Med. Klin.*, 1931, 27, 203.)
52. HULTBORN (K.A.). — Allergische Reaktionen bei kontrastinjektionen für die urographie. (*Acta Radiol.*, 20, n° 39, 263.)
53. SANDSTROM (Carl). — Secondary reactions from contrast media and the allergy concept. (*Acta Radiol.*, septembre 1955, vol. 44, fasc. 3.)
54. Antihistaminic drugs for inhibiting unwanted reactions to injection of contrast median. (*Acta Radiol.*, 1951, 35, 65-70.)
55. DOLAN (L.P.). — Allergy death following intraveinuous injection of diodrast.
56. ARCHER (W.), HARRIS (I.D.). — An ocular test for sensitivity prior to intraveinuous urography. (*Am. J. of Roentgenol.*, 1942, vol. 48, pp. 763-765.)
57. ALLANSON (J.C.), CREPEA (S.P.) and DELAMBRE (L.). — Foulure of anti-histaminic drugs to inhibit diodrast reactions. (*New York State J. of Med.*, 1949, 49, 2556-2558.)
58. PASTEUR VALLERY RADOT (B.N.). — Les maladies allergiques. (*Pathologie Médicale*, Flammarion, t. II.)
59. BACQ (Z.M.). — Principes de physio-pathologie et de thérapeutique générale. (1 vol., Liège, Sciences et Lettres éd., 1959, pp. 159 et 189.)

60. PASTEUR VALLERY-RADOT (B.N.). — Précis des maladies allergiques. (Flammarion éd., 1949.)
61. LAGRUE (R.). — Données générales sur l'allergie. (*La France Médicale*, novembre 1960, n° 9.)
62. WOLFROMM (R.), BAILEY (J.), BAROCHEZ (Y.H. DE). — L'allergie. (*Gazette Médicale de France*, 1956, n° 54.)
63. GAVOSTO (F.) et FICQ (A.). — Etude autoradiographique de la localisation cellulaire du virus de la mosaïque du tabac, utilisé comme antigène. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1954, 86, 320-323.)
64. GAVOSTO (F.) et FICQ (A.). — Etude autoradiographique de l'incorporation de glycine I-14C lors de la synthèse des anticorps. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1954, 86, pp. 425-437.)
65. HAUROWITZ (F.). — Immunologica response. (*Annal Review of Microbiology*, 1953, 7, 389-414.)
66. PASTEUR VALLERY-RADOT (B.N.), HALPERN (P.), BLAMOUTIER (G.), BIOZZI (B.), BENOCERAFF. — Facteurs qui influencent la fixation des anticorps dans les tissu. Relazioni e comunicazioni. (*Firenze*, 1956, vol. 1, p. 54.)
67. FELDBERG (W.). — Histamine. (*Symposium Ciba*, Londres, Churchill, 1956.)
68. Cours de Pharmacologie. (Paris, Editions de l'A.G.E.M.P., 1958.)
69. DESLIENS (L.). — Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'histamine et des antihistaminiques sur les grands animaux. (*Presse Médicale*, 29 mars 1958, 66, n° 25.)
70. BENDA (R.) et URQUIA (D.A.). — Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le cobaye. (*C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1948, 142.)
71. PARROT (J.L.), URQUIA (D.A.) et LABORDE. — Action histaminopexique du sérum humain et son pouvoir protecteur à l'égard de l'histamine. Modifications par la dialyse ou par l'addition d'histamine. (*C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1952, 146, 1053.)
72. PARROT (J.L.), URQUIA (D.A.) et LABORDE. — Captation de l'histamine par le sérum humain normal. Défaut de captation par le sérum d'asthmatiques. (*C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1951, 145, 1045-1048.)
73. RADELET. — Sensibilisation au Pérabrodyl et iodisme. (*Scalpel*, 20 juin 1942.)
74. SÈZE (S. DE), RYCKEWAERT (A.), ROBIN (J.), DEBEYRE (N.), RENIER (J.C.). — Cortisone et manifestations allergiques. (*Revue du Rhumatisme*, 1952, 19, n° 7, pp. 608-625.)
75. ROCHA (F.), SYVA (A.). — A propos du mécanisme de l'anaphylaxie et de l'allergie. (*Brit. Med. J.*, 1952, 4762, 779-784.)

76. HALPERN (B.N.). — Sur le mécanisme d'action des A. de S. (*Presse Médicale*, 21-22 octobre 1949, n° 65, p. 949.)
 77. COSTE (F.), BASSET (G.), DELAUNAY (J.). — Sur l'effet anti-inflammatoire de la cortisone. (*C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 89.)
 78. GANTOT (C.). — Accidents et incidents de l'urographie intra-veineuse. (*Journal Belge de Radiologie*, 1950, 33, n° 4.)
 79. PARROT (J.L.). — Cours de physiologie. (Paris, Edition A.G.E.M.P.)
 80. DESGREZ (H.), REBOUL (R.), GUÉRIN (M.T.), VERGOZ (L.). — Etude comparative de la vitesse de circulation dans les artères des membres par ^{24}Na et par artériographie. (*Journal de Radiol. et Electr.*, 1956, t. 27, n° 7, 6, p. 58.)
 81. MOYS, VAN DER PLAATS, VAN DONGEN, BRINCKBOCK, DEREIS, LAMMERS, PUILAERT, GOETTSCH. — Symposium de l'aortographie. (*Journ. Belge de Radiologie*, 1960, n° 3.)
 82. ALBERT-WEIL (J.). — Les phénomènes d'allergie non spécifique dans la tuberculose et les fièvres typhoïdes. (1 vol., Paris, Maloine éd., 1946.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
Table des produits de contraste utilisés en France et à l'étranger	16
Facteurs déterminant l'élimination préférentielle biliaire ou urinaire des produits de contraste organo-iodés hydrosolubles injectés dans la circulation sanguine	22
 PHASE RENALE	 27
Le rein	29
— <i>Rappel histologique</i>	29
— <i>Rappel physiologique</i>	31
— <i>Élimination rénale du produit de contraste</i>	34
— <i>Modification de la fonction rénale par le produit de contraste</i> . .	39
 PHASE HEPATIQUE	 43
— <i>Généralités</i>	45
— <i>Rappel histologique</i>	46
— <i>Le produit de contraste dans sa phase hépatique</i>	47
— <i>Stade vésiculaire</i>	49
— <i>Effet du produit de contraste sur la sécrétion biliaire, la motricité et la tonicité vésiculaire</i>	50
— <i>Phase intestinale</i>	51
 VAISSEAUX - CŒUR - POUMONS - ANAPHYLAXIE	 53
Réactions vasculaires, cardiovasculaires, cardiopulmonaires et générales aux produits organo-iodés hydrosolubles	55
— <i>Action du produit de contraste sur les vaisseaux. Conséquences locales. Histologie et physiologie (Rappel)</i>	57

— Action du produit de contraste sur les vaisseaux. Conséquences . . .	59
— Action du produit de contraste sur le cœur, la tension artérielle, la circulation pulmonaire sanguine et aérienne	65
Forme anaphylactique	78
L'allergie. L'histamine	81
L'histamine	85
CONCLUSIONS	93
BIBLIOGRAPHIE	95

